N° d'ordre : 273

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

POUR L'OBTENTION DU GRADE DE

DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Christian RÉMY

Contribution à l'étude expérimentale des mécanismes neuro-endocriniens intervenant dans la morphogenèse et la croissance des têtards d'*Alytes obstetricans* Laur.

Soutenue le 16 septembre 1969, devant la Commission d'Examen :

MM. M. AVEL, Professeur, Correspondant de l'Institut ..... *Président*

M. FONTAINE, Professeur au Muséum national d'Histoire naturelle, Membre de l'Institut ..... *Examinateurs*

J.-J. BOUNHIOL, Professeur.....

B. CARDO, Professeur.....

— 1969 —

N° d'ordre : 273

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

POUR L'OBTENTION DU GRADE DE

DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Christian RÉMY

Contribution à l'étude expérimentale des mécanismes neuro-endocriniens intervenant dans la morphogenèse et la croissance des têtards d'*Alytes obstetricans* Laur.

Soutenue le 16 septembre 1969, devant la Commission d'Examen :

MM. M. AVEL, Professeur, Correspondant de l'Institut ..... *Président*

M. FONTAINE, Professeur au Muséum national d'Histoire naturelle, Membre de l'Institut ..... *Examinateurs*

J.-J. BOUNHIOL, Professeur.....

B. CARDO, Professeur.....

— 1969 —

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma Femme.

A mes Enfants.

A ma Famille.

A mes Amis.

UNIVERSITE
DE BORDEAUX

FACULTE DES SCIENCES

Doyen honoraire : M. BRUS

Doyen : M. VALADE

Professeurs honoraires :

M. KASTLER	Professeur à la Sorbonne
M. PISOT	Professeur à la Sorbonne
Mlle JOSIEN	Professeur à la Sorbonne
M. MILLOUX	
M. DANGEARD	
M. CAU	
M. GENEVOIS	

Professeurs -

M. BRUS	Chimie
M. AVEL	Zoologie et physiologie animale
M. ROUSSET	Physique générale
M. ROGER	Mécanique rationnelle
M. WEILL	Anatomie comparée et embryogénie
M. DUFRESNOY	Mathématiques générales
M. LAFON	Physiologie générale
M. BOUNHIOL	Biologie animale
M. SERVANT	Physique
M. CALAS	Chimie organique
M. GAY	Cristallographie et minéralogie
M. PACAULT	Chimie physique
M. SCHOELLER	Géologie
M. DAVID	Physiologie végétale
M. COLMEZ	Méthodes mathématiques de la physique
M. CAMBAR	Biologie animale
M. VIGNEAUX	Géologie
M. PANOUSE	Zoologie (détaché à la Faculté des Sciences du Maroc)
M. ARZELIES	Physique (détaché à la Faculté des Sciences du Maroc)
M. RIBEREAU-GAYON	Oenologie et chimie agricole
M. RISS	Mathématiques
M. GUIZONNIER	Physique
M. HAGET	Zoologie expérimentale
M. SEMIROT	Astronomie
M. CHASTEL	Physique nucléaire
M. HAGENMULLER	Chimie minérale
M. CREAC'H	Biologie animale
M. LOUDETTE	Mécanique physique
M. PATY	Chimie
M. BORDES	Préhistoire
M. SECHET	Botanique

M. BAGANAS	Mathématiques
M. VALENTIN	Radioélectricité
M. ENNOUCHI	Géologie
M. EYME	Botanique
M. RUAMPS	Physique électronique
M. FRAINNET	Chimie organique
M. HOARAU	Chimie physique
M. MARCHAND	Chimie
M.LALANDE	Chimie appliquée
M. GOTTIS	Géologie dynamique
M. LEMANCEAU	Chimie
M. CARDO	Psychophysiologie
M. ROCH	Physique
M. BELLON	Chimie (détaché à la Faculté des Sciences du Maroc)
M. CLASTRE	Cristallographie physique
M. JOUSSOT-DUBIEN	Chimie
M. VALADE	Chimie organique
M. SURDIN	Automatique
M. LABOUESSE	Biochimie
M. BLONDEL	Mathématiques
M. SOURISSEAU	Chimie
Mlle FAURE-MURET	Géologie (détaché à la Faculté des Sciences du Maroc)
M. CLIN	Géologie
M. LOCHET	Physique
M. VINDT	Biologie végétale
M. REGNIER	Mathématiques
Mlle LAFFITTE	Physique
M. DESTRIAU	Chimie
M. PETIT	Physique corpusculaire
M. BARAUD	Chimie biologique
M. EMBERGER	Géologie
M. BOTHOREL	Chimie
M. CHARRU	Physique
M. SIMONOFF	Chimie physique
M. LASCOMBE	Chimie
M. RIMPAULT	Physique théorique
M. BARETS	Biologie animale
M. PINEAU	Chimie
M. LEVEQUE	Géologie approfondie
M. BOUSSEAU	Physique
M. MENNRATH	Physique
M. ANDRE	Biologie générale
M. BOUAS-LAURENT	Chimie organique
M. MARTINET	Calcul infinitésimal
M. N.	Informatique

Maître de conférences honoraire -

M. DE PUYMALY

Maîtres de conférences -

M. RIBEREAU-GAYON Pascal	Chimie oenologie
Mlle DUTRIEU	Physiologie animale
Mme PETIT	Physique

M. BERNET	Génétique
M.FRESNEL	Mathématiques
M. MOYES	Géologie
M. LUTZ	Botanique
M. MOULINES	Chimie
M. MENDES-FRANCE	Mathématiques
M. POUCHARD	Chimie minérale
M. SARDOS	Physique
M. DUMERY	Mécanique
M. GARNIER	Biophysique
M. LESCA	Mathématiques
M. ARTOLA	Mathématiques
M. DRESS	Mathématiques
M. BOUARD	Biologie végétale
M. DE MAHTAN	Mathématiques
M. ABGRALL	Physique théorique
M. MINNAERT	Physique théorique
M. N.	Chimie minérale

Conseiller Administratif -

M. LLORENS

AVANT - PROPOS

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Biologie animale B de la Faculté des Sciences de Bordeaux, sous la direction du Professeur J.J. BOUNHIOL.

Avant d'aborder l'exposé de ces recherches c'est pour nous un agréable devoir de témoigner ici nos sentiments de profonde reconnaissance à tous ceux qui nous ont aidé à les mener à bien.

Notre gratitude s'adresse tout d'abord à notre Maître le Professeur J.J. BOUNHIOL. En 1958, il accueillit avec la plus extrême bienveillance le jeune élève que nous étions alors. Depuis, malgré ses multiples occupations, il n'a jamais ménagé pour nous ni son temps ni sa peine. Il nous a toujours guidé avec beaucoup de sollicitude, ses conseils nous furent très précieux. Qu'il veuille bien trouver ici une très faible preuve de notre respectueuse reconnaissance et de notre si profond attachement enverslui.

M. le Professeur M. AVEL, Correspondant de l'Institut, par son enseignement, nous a largement déterminé à nous intéresser à la biologie des Vertébrés inférieurs. Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre Jury de thèse. Nous voudrions lui témoigner notre grande admiration et le prier d'accepter nos remerciements respectueux.

M. le Professeur M. FONTAINE, Membre de l'Institut, s'est toujours intéressé à nos travaux et a bien voulu présenter nos notes à l'Académie des Sciences. En acceptant de juger notre travail il nous a grandement honoré. Nous lui demandons d'agréer l'expression de notre très respectueuse reconnaissance.

M. le Professeur B. CARDO, en nous associant à son enseignement et en siégeant dans notre Jury de thèse a su nous témoigner une confiance dont nous nous sentons particulièrement honoré. Nous pesons tout le prix de son amabilité à notre égard. Nous lui exprimons aujourd'hui notre profonde et respectueuse gratitude.

Nous voudrions également associer dans un même hommage respectueux, nos Maîtres de la Faculté des Sciences, MM. les Professeurs LAFON, CAMBAR, HAGET et WEILL à qui nous devons notre formation.

Il nous est particulièrement agréable d'évoquer l'amitié et le dévouement de M. J. LAHARGUE, Maître-Assistant. Il nous fit toujours bénéficier de son expérience et nous aida à surmonter de nombreuses difficultés. Nous le remercions profondément de tout ce qu'il a fait pour nous.

M. le Professeur BLANQUET et ses collaboratrices nous ont complaisamment ouvert leur laboratoire, permettant ainsi la réalisation de certaines de nos expériences. Qu'ils reçoivent ici l'expression de nos plus vifs remerciements.

M. le Professeur LAMOTTE et Mme le Docteur ZUBER-VOGELI ont bien voulu nous recevoir quelques jours dans leur laboratoire de l'Ecole Normale Supérieure afin de nous initier à des techniques histologiques particulières. Leurs conseils éclairés nous furent précieux et nous leur en sommes extrêmement reconnaissant.

Nos collègues MM. CAVALLIN, DISCLOS, LAMY, LAVENSEAU, VIEILLEMARINGE , ont très souvent facilité notre tâche, qu'ils soient assurés de notre gratitude et de notre très profonde amitié.

Nous avons apprécié la collaboration efficace de Mme BRUNET qui effectua de nombreuses préparations histologiques, et de M. ROUX qui a assuré une partie importante de la réalisation technique de ce mémoire. MM. LARCHE et PEYRON par leur habileté à réaliser les appareils les plus divers Melle BLANC, Mme COCULET, Mme LESCA et M. LABERDESQUE par leur compétence et leur gentillesse, nous ont tous grandement aidé. Nous sommes heureux de pouvoir leur exprimer nos plus sincères remerciements.

Nos remerciements vont également à nos collègues et au personnel des différents Laboratoires de Biochimie, Biologie, Physiologie, Psychophysiologie et Zoologie qui ont toujours répondu avec complaisance à nos sollicitations.

Les Laboratoires BYLA, CIBA et NIH (Bethesda, USA) nous ont fourni les hormones que nous avons utilisées. Nous leur exprimons toute notre gratitude pour leur générosité.

SOMMAIRE

AVANT PROPOS. Pages

INTRODUCTION. 1

CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES. 3

CHAPITRE II : LE DEVELOPPEMENT DU TETARD NORMAL. DONNEES SUR L'ANATOMIE ET L'HISTOLOGIE DE LA THYROIDE ET DU COMPLEXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE. 13

PREMIERE PARTIE : LA CROISSANCE DU TETARD NORMAL. 13

1°) LA PERIODE PREMETAMORPHIQUE. 13
2°) LA PERIODE METAMORPHIQUE. 13

DEUXIEME PARTIE : LA THYROIDE ET LE COMPLEXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE. 14

I. LA THYROIDE

1°) LOCALISATION. 14
2°) DEVELOPPEMENT. 14
3°) CONCLUSIONS. 19

II. LE COMPLEXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE.

A. L'HYPOTHALAMUS. LES NOYAUX PREOPTIQUES. 20

B. L'HYPOPHYSE.

- MORPHOLOGIE 20
- HISTOLOGIE. 24

1°) L'EMINENCE MEDIANE. 24
2°) LA *pars nervosa*. 27
3°) LA *pars tuberalis*. 27
4°) LA *pars intermedia*. 27
5°) LA *pars distalis*. 28

a) EVOLUTION CYTOLOGIQUE AU COURS DE LA VIE LARVAIRE. 28
b) ESSAI D'INTERPRETATION. 35

CHAPITRE III : ETUDE DES ROLES RESPECTIFS DE L'HYPOPHYSE ET DE LA THYROIDE DANS LA MORPHOGENESE ET LA CROISSANCE DU TETARD. 43

PREMIERE PARTIE : HYPOPHYSECTOMIES. LE ROLE DE L'HYPOPHYSE. 44

I. MORTALITE POST-OPERATOIRE. PIGMENTATION ET COMPORTEMENT DES TETARDS HYPOPHYSECTOMISES. 44

II. ACTION DE L'HYPOPHYSECTOMIE SUR LA MORPHOGENESE. 45

A. HYPOPHYSECTOMIES A DIFFERENTS STADES. . LONGEVITE DES OPERES. 45

1°) OPERATIONS DURANT LA PRE ET LA PRO-METAMORPHOSE. 45
2°) OPERATIONS DURANT LE «CLIMAX». 48

B. CONTROLE HISTOLOGIQUE DES OPERATIONS. 51

C. CONCLUSIONS. 51

III. ACTION DE L'HYPOPHYSECTOMIE SUR LA CROISSANCE. 52

A. HYPOPHYSECTOMIES A DIFFERENTS STADES 55

1°) TETARDS NES A LA FIN DE L'ETE. 55
2°) TETARDS NES AU PRINTEMPS. 59

B. LA CROISSANCE DES HYPOPHYSEOPRIVES AU-DELA DE LA DEUXIEME ANNEE DE VIE LARVAIRE. 59

C. CONCLUSIONS. 62

IV. LE RETENTISSEMENT DE L'HYPOPHYSECTOMIE SUR LES NOYAUX PREOPTIQUES. LES ACCUMULATIONS DE MATERIEL NEUROSECRETOIRE. 64

V. LE RETENTISSEMENT DE L'HYPOPHYSECTOMIE SUR L'ACTIVITE THYROIDIENNE. 69

A. ETUDE HISTOLOGIQUE.

1°) TETARDS HYPOPHYSECTOMISES A LA NAISSANCE. 69
2°) TETARDS HYPOPHYSECTOMISES TARDIVEMENT. 76

B. ANALYSE DU METABOLISME THYROIDIEN APRES INJECTIONS D'^{131}I. 80

C. CONCLUSIONS. 82

VI. LA REACTIVITE DES TETARDS HYPOPHYSEOPRIVES A DIFFERENTS TRAITEMENTS HORMONAUX. 84

A. REACTIVITE A LA THYROXINE ET A LA TSH. 84

B. REACTIVITE A L'HORMONE SOMATOTROPE. 86

1°) ACTION DE L'HORMONE SOMATOTROPE SUR DE JEUNES HYPOPHYSEOPRIVES. 89
2°) ACTION DE L'HORMONE SOMATOTROPE SUR DES HYPOPHYSEOPRIVES D'UN AN. 96

C. REACTIVITE A LA PROLACTINE. 99

1°) ACTION DE LA PROLACTINE OU D'UN TRAITEMENT MIXTE PROLACTINE + STH SUR DE JEUNES HYPOPHYSEOPRIVES. 99
2°) ACTION DE LA PROLACTINE SUR DES HYPOPHYSEOPRIVES D'UN AN. 108

D. CONCLUSIONS. 111

DEUXIEME PARTIE : BLOCAGE CHIMIQUE DE L'ACTIVITE THYROIDIENNE, THYROIDECTOMIES PAR ^{131}I, ASSOCIEES OU NON A DES HYPOPHYSECTOMIES. LE ROLE DE LA THYROIDE. 115

I. BLOCAGE DU METABOLISME THYROIDIEN PAR LE THIOURACILE.

1°) ACTION SUR LA MORPHOGENESE ET LA CROISSANCE 115
2°) ETUDE HISTOLOGIQUE DE LA THYROIDE DES TETARDS TRAITES PAR LE THIOURACILE. 118
3°) LE RETENTISSEMENT SUR L'HYPOPHYSE DU TRAITEMENT PAR LE THIOURACILE. 124
4°) CONCLUSIONS. 127

II. RADIOTHYROIDECTOMIES PAR ^{131}I. 128

1°) PREMIERS ESSAIS. CONTROLE HISTOLOGIQUE DE LA THYROIDECTOMIE. 129
2°) RADIOTHYROIDECTOMIES DETETARDS ENTIERS. 130

a) TETARDS NES A LA FIN DE L'ETE. 130
b) TETARDS NES AU PRINTEMPS. 134

3°) RADIOTHYROIDECTOMIES DE TETARDS PRIVES D'HYPOPHYSE. 134
4°) CONCLUSIONS. 138

TROISIEME PARTIE : ESSAI D'INTERPRETATION. 141

CHAPITRE IV : DIENCEPHALECTOMIES ASSOCIEES OU NON A DES HYPOPHYSECTOMIES. LE ROLE DU COMPLEXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE. 143

PREMIERE PARTIE : DIENCEPHALECTOMIES. LE ROLE DU DIENCEPHALE. 145

I. MORTALITE POST-OPERATOIRE. PIGMENTATION ET COMPORTEMENT DES TETARDS PRIVES DE DIENCEPHALE. 145

II. DIENCEPHALECTOMIE ET MORPHOGENESE.

A. OPERATIONS A DIFFERENTS STADES. 145

1°) OPERATIONS DURANT LA PREMETAMORPHOSE ET LA PROMETAMORPHOSE. 145
2°) OPERATIONS DURANT LE «CLIMAX». 148
3°) SURVIE DES OPERES. 149

B. CONTROLE HISTOLOGIQUE DES OPERATIONS. 149

C. CONCLUSIONS. 150

III. DIENCEPHALECTOMIE ET CROISSANCE. 153

A. CROISSANCE DES OPERES

1°) TETARDS NES AU PRINTEMPS. 153
2°) TETARDS NES AU MOIS DE SEPTEMBRE. 153

B. MESURE DU TAUX D'HYDRATATION PAR DESSICATION. 158

C. CONCLUSIONS. 159

IV. LE RETENTISSEMENT DE LA DIENCEPHALECTOMIE SUR L'HYPOPHYSE. 159

A. VARIATIONS MORPHOLOGIQUES. 159

B. VARIATIONS CYTOLOGIQUES. 163

V. LE RETENTISSEMENT DE LA DIENCEPHALECTOMIE SUR LA THYROIDE. 165

A. ETUDE HISTOLOGIQUE. 165

1°) DIENCEPHALOPRIVES OPERES DEBUT OCTOBRE. 165
2°) DIENCEPHALOPRIVES OPERES AU MOIS D'AVRIL, ET TRAITES OU NON PAR LE THIOURACILE. 171

B. ANALYSE DU METABOLISME THYROIDIEN APRES INJECTIONS D'^{131}I. 174

C. CONCLUSIONS. 177

DEUXIEME PARTIE : ABLATION TOTALE DU COMPLEXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE. 181

I. MORTALITE POST-OPERATOIRE, PIGMENTATION ET COMPORTEMENT DES OPERES. 181

II. ACTION SUR LA MORPHOGENESE ET LA CROISSANCE.

A. MORPHOGENESE. 181

B. CROISSANCE. 181

1°) MENSURATIONS DES OPERES. 181
2°) MESURE DU TAUX D'HYDRATATION PAR DESSICATION. 184

III. LE RETENTISSEMENT SUR LA THYROIDE. 187

IV. CONCLUSIONS. 190

TROISIEME PARTIE : ESSAI D'INTERPRETATION. 191

I. REGULATION HYPOTHALAMIQUE DE LA MORPHOGENESE. 191

II. HYPOTHALAMUS ET CROISSANCE. 192

CHAPITRE V : INFLUENCE DE L'ABLATION DU THYMUS ET DU BLOCAGE DE L'ACTIVITE INTERRENALIENNE SUR LA MORPHOGENESE ET LA CROISSANCE. 195

I. THYMECTOMIES. 195

II. BLOCAGE DE L'ACTIVITE INTERRENALIENNE PAR LA METOPIRONE. 196

III. ABLATIONS DU THYMUS ASSOCIEES A DES HYPOPHYSECTOMIES, A DES THYROIDECTOMIES ET AU TRAITEMENT PAR LA METOPIRONE. 198

IV. CONCLUSIONS. 203

RESUME ET CONCLUSIONS GENERALES. 205

BIBLIOGRAPHIE. 209

INTRODUCTION

A partir de 1916, les remarquables travaux de B.M. ALLEN, de P.E. SMITH et de E.R. et M.M. HOSKINS ont mis en évidence le rôle déterminant de la thyroïde sur la morphogenèse des Amphibiens larvaires ainsi que l'importance capitale de l'hypophyse, centre activateur et régulateur des glandes endocrines, principalement de la thyroïde.

Leurs techniques d'hypophysectomies et de thyroïdectomies sur l'embryon, ont permis depuis lors la réalisation d'un grand nombre d'expériences sur de jeunes Amphibiens d'espèces les plus diverses. Toutes ces expériences ont confirmé les résultats qu'ils avaient obtenus.

W. ETKIN (1938) et T. UYEMATSU (1940) en extirpant le primordium de l'hypothalamus d'embryons au stade neurula, purent observer une inhibition de la morphogenèse de leurs têtards. Cette inhibition fut attribuée à l'époque à un déficit hypophysaire résultant d'une différenciation imparfaite de l'adénohypophyse. La nature exacte de l'activité hypothalamique ne fut pas décelée.

Des destructions d'aires hypothalamiques ou des deconnexions hypothalamo-hypophysaires réalisées chez les Oiseaux et les Mammifères, à partir de 1950, firent progressivement la lumière sur l'importance de l'hypothalamus dans la régulation de l'équilibre endocrinien.

En 1961, lorsque nous avons commencé nos recherches expérimentales, le rôle de l'hypothalamus dans le contrôle de la morphogenèse des larves d'Anoures était encore mal connu. L'endocrinologie de l'animal que nous avions choisi, le têtard d'*Alytes obstetricans*, n'avait pas été analysée systématiquement, probablement parce que les méthodes classiques d'opérationssur l'embryon, sont inapplicables à cette espèce. En effet, les *Alytes* adultes ont des moeurs exceptionnelles (admirablement décrites par A. DE L'ISLE DE DRENEUF - 1876), leurs oeufs ne sont pas abandonnés dans le milieu aquatique, ils sont portés par le mâle, et soumis, pendant trois semaines, à un régime d'humectation très particulier.

Après une étude histologique de l'axe hypothalamo-hypophysaire et de la thyroïde, nous avons réalisé différentes séries de diencéphalectomies et d'hypophysectomies afin de déterminer les rôles respectifs de l'hypothalamus et de l'hypophyse dans le contrôle neuro-endocrine de la morphogenèse de l'*Alytes* larvaire. Contraint d'opérer le têtard après sa naissance, nous avons été amené à mettre au point deux techniques originales d'opérations par voie dorsale.

Indépendamment des résultats inédits que nous avons pu obtenir à propos de la morphogenèse, ces techniques, et principalement les hypophysectomies, nous ont permis d'aboutir à une nouvelle conception du déterminisme de la croissance chez les Anoures larvaires. Cette conception est assez différente de celle issue des travaux d'ALLEN et de SMITH, et admise pendant plus de cinquante ans.

Le problème de la croissance nous a conduit à compléter notre travail par une etude de l'influence de diverses glandes endocrines, notamment de la thyroïde. Cette étude a été rendue possible grâce à des blocages chimiques de leur activité ou bien grâce à des destructions par substances radioactives.

CHAPITRE I

MATERIEL ET METHODES

I. Matériel.

Nous avons utilisé essentiellement les têtards du Crapaud accoucheur : *Alytes obstetricans* Laurenti (*Discoglossidae*).

Ces têtards constituent un matériel extrêmement favorable pour des expériences variées et de longue durée. Leur grande résistance et leur taille relativement importante leur permettent de supporter facilement les opérations et les traitements les plus divers. Avantage appréciable : les *Alytes* ayant une période de ponte très étalée, de mai à septembre (exceptionnellement mi-avril lorsque l'hiver est très doux), l'expérimentateur peut disposer de très jeunes têtards durant environ 5 mois. En outre les têtards nés après la mi-juin ne se métamorphosant qu'au printemps de l'année suivante, il est possible de récolter des animaux même pendant l'automne et l'hiver.

Les têtards ont été obtenus de deux manières différentes.

1°) La plupart des animaux ont été pêchés dans des bassins artificiels de différents parcs et jardins de l'agglomération bordelaise où les *Alytes* adultes sont relativement nombreux (Parc de l'Observatoire de Floirac, «Jardin Public», jardin de l'Institut etc...). Les populations de têtards ainsi pêchés, présentent parfois une certaine hétérogénéité, un tri des animaux s'avère alors nécessaire. Cependant, au mois de mai ou au mois de septembre, on peut aisément se procurer en une seule fois des quantités assez importantes de très jeunes têtards.

2°) Dans le jardin de l'Institut nous avons ramassé des adultes mâles porteurs de pontes et les avons placés en semi-captivité dans un grand enclos. Ce dernier, situé au sein même du jardin, comprend une enceinte de briques d'un mètre de haut, et un toit de grillage fin. Le sol est constitué de terre, la végétation y est abondante; des tuiles et des morceaux d'éverite ondulée permettent aux crapauds de s'abriter pendant le jour. Un bac aux parois inclinées est enfoncé dans la terre et empli d'eau. Une surveillance quotidienne nous permettait de recueillir dans le bac les têtards nés dans la nuit. Le développement embryonnaire dure approximativement trois semaines, chaque ponte donne environ 60 à 85 têtards. Exceptionnellement, un crapaud peut porter simultanément deux pontes, l'âge des embryons étant différent pour chacune d'entre elles.

Cette méthode donne en général entière satisfaction. Une seule fois cependant, trois crapauds ont abandonné leur ponte durant la même nuit, pour une raison inconnue. Le développement des embryons a quand même pu être mené à bien en conservant les oeufs dans une boite de Pétri entre deux couches de papier filtre humide, et en les immergeant dans l'eau quelques minutes par jour, selon la méthode mise au point par MARTIN - 1959.

II. Elevages.

Les têtards ont été élevés dans des cristallisoirs d'un litre et demi contenant de l'eau de conduite. Les jeunes animaux ont été groupés par 20 dans chaque cristallisoir, puis par 10 lorsqu'ils atteignaient 4 centimètres. Deux fois par semaine les cristallisoirs étaient nettoyés et l'eau changée. Les têtards étaient nourris avec de la salade bouillie (laitue), abondamment rincée, afin d'éliminer le plus possible les bactéries susceptibles d'entraîner une rapide pollution de l'eau, pollution à laquelle les opérés sont très sensibles.

Nous nous sommes efforcés de maintenir en permanence nos élevages à une température voisine de 18 °. L'été, nous les avons placés dans une pièce climatisée.

Dans certains lots, les têtards étaient parfois recouverts de colonies de Vorticelles; un séjour de deux heures dans de l'eau renfermant un ou deux cristaux de Permanganate de potassium, parvenait en général à les en débarrasser.

III. Echelle de stades. Mensurations (Taille et poids).

L'évolution de la morphogenèse a été déterminée en utilisant l'échelle de stades adoptée dans notre laboratoire (BOUNHIOL, DISCLOS et DISCLOS - 1957) et voisine de celle employée par KOLLMANN et ROTH pour les têtards de *Rana*.

Stade B_1 : Bourgeons des pattes postérieures hémisphériques.
" B_2 : " " " " cylindroconiques courbes.
" B_3 : " " " " cylindroconiques courbes avec constriction tibio-tarsiale (palette terminale).
" C : Pattes postérieures avec doigts ébauchés.
" D : Genou apparent, creux poplité distinct.
" E : Genou débordant le contour de l'animal vu de dos.
" F : Sortie des pattes antérieures.
" G : Régression caudale.

Pour les jeunes têtards la détermination des stades s'effectue sous loupe binoculaire.

Les mensurations ont été réalisées après anesthésie légère des animaux. Les tailles individuelles ont été obtenues grâce à une règle graduée en millimètres. Pour les pesées, nous avons utilisé une balance sensible au mg, les mesures étant réalisées pour 10 animaux simultanément. Seuls les très gros têtards ont été pesés individuellement. Les têtards rapidement séchés sur du papier filtre, sont plongés dans un godet contenant de l'eau et de poids total connu; une deuxième pesée permet alors de calculer le poids exact des animaux. Cette méthode est plus longue, mais elle est de loin préférable à une pesée directe, car les têtards n'ont pas à souffrir d'une dessication prolongée de leurs téguments.

IV. Techniques opératoires.

1°) Appareils. Instruments.

Nos opérations ont été réalisées à l'aide d'une loupe binoculaire à pied de fonte et bras mobile (Nachet).

Afin de pouvoir éclairer par dessous la région encéphalique des têtards, nous avons été amené à construire une petite table d'opération. Cet appareil est constitué d'un bâti métallique recouvert d'une tablette percée d'un orifice (Fig. 1). Sous la tablette, un miroir permet d'envoyer un puissant fais-

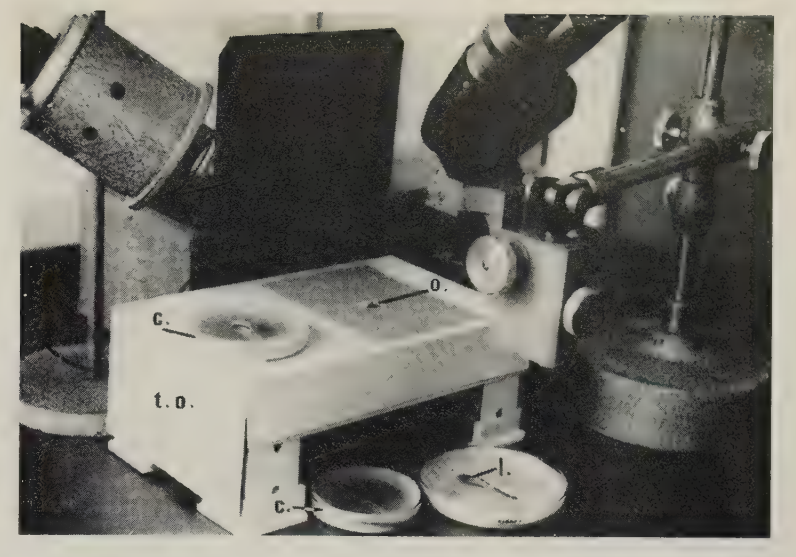


FIG. 1

Table d'opération (t.o.) percée d'un orifice (o) permettant d'éclairer le champ opératoire par dessous. Jeu de cuvettes (c) avec logettes de différentes tailles (l).

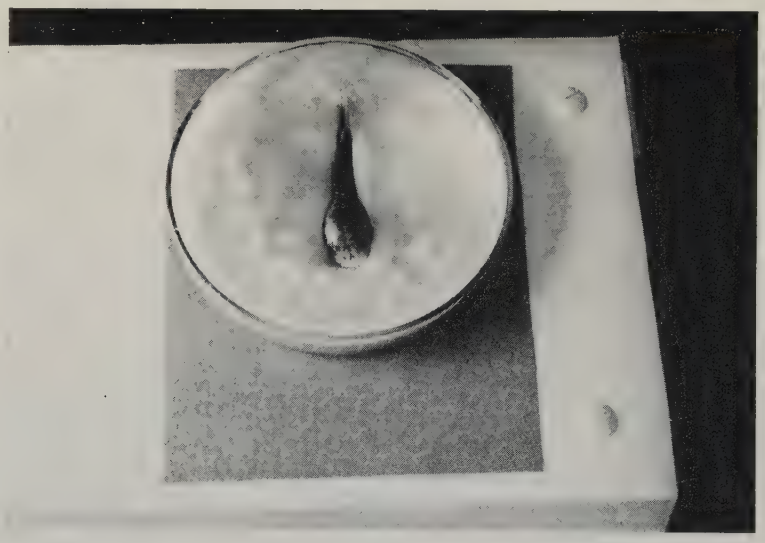


FIG. 2

Têtard anesthésié placé sur la table d'opération, à l'intérieur de la logette sculptée dans la paraffine.

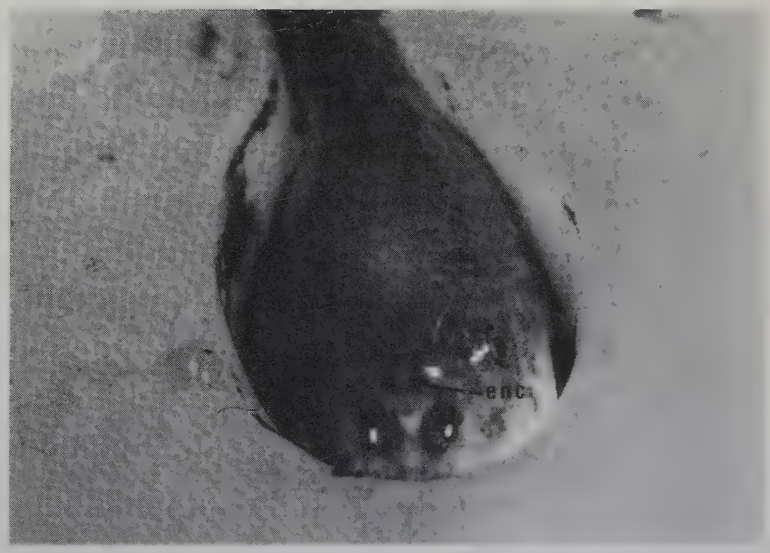


FIG. 3

Têtard dans sa logette, traversé par le faisceau lumineux ; l'encéphale (enc.) est vu par transparence.

ceau lumineux à travers l'orifice. Le têtard anesthésié est placé dans une petite cuvette à fond transparent. La cuvette (couvercle de Boîte de Pétri) est pleine de paraffine; en son centre est sculptée une logette épousant la forme de l'animal. Nous disposons d'un jeu de cuvettes avec des loges de tailles différentes. Le têtard est à sec, et repose directement sur le fond en verre; il est uniquement maintenu par la paraffine. La cuvette est posée sur la tablette, la partie antérieure de l'animal directement sur l'orifice de celle-ci (Fig. 2). Le faisceau lumineux traverse ainsi le corps du têtard, la boîte crânienne et les différentes parties de l'encéphale se dessinent sous la peau. Ce dispositif permet de délimiter le champ opératoire avant même d'avoir réalisé l'incision des téguments (Fig. 3). Il dispense un éclairage très suffisant pour les diencéphalectomies.

Au bâti métallique peut se fixer une potence à crémaillère portant une seringue pour les injections intra-ventriculaires.

Lors de l'opération elle-même nous avons utilisé deux paires de pinces fines (brucelles) et une paire de ciseaux de Dowel.

2°) Anesthésies.

Les têtards ont été endormis avec de l'eau éthérée à 5 %. Ce mélange provoque une anesthésie de 10 à 15 minutes, et ne semble pas entraîner de troubles chez les animaux.

3°) Diencéphalectomies. (Fig. 4)

Cette opération se réalise par la voie dorsale. Un large volet de peau, de forme rectangulaire, est découpé sur trois côtés et rabattu vers l'avant, le quatrième côté faisant office de charnière. Nous avons remarqué que la cicatrisation est beaucoup plus rapide lorsque le volet de peau est assez grand. En effet, les téguments sont naturellement très tendus, et il est beaucoup plus difficile de remettre le volet de peau en place lorsqu'on pratique une petite incision. Le plafond crânien est ensuite découpé et rabattu selon le même procédé. Cette deuxième incision est plus petite que la précédente, seule la zone diencéphalique est mise à nu. Deux sections franches sont alors pratiquées, la première au ras du télencéphale; la seconde au ras du mésencéphale. Les lames des ciseaux sont suffisamment enfoncées pour que les sections soient totales. Ainsi infundibulum et hypophyse restent en place sous le mésencéphale. Le diencéphale est saisi à la pince et enlevé, l'hémorragie rapidement tamponnée. Le plafond du crâne est remis en place et la peau rabattue. Aucune substance ne pouvant adhérer au tégument humide et fragile des têtards, il n'est pas possible de fixer le volet de peau, mais la pression de l'eau suffit en général à le maintenir en place.

L'opération est de courte durée (30 secondes), et l'animal ne souffre pas de la dessication.

Pour enlever simultanément diencéphale et hypophyse il suffit de maintenir l'extrêmité des ciseaux à une hauteur convenable quand on pratique la section au ras du mésencéphale. Les parois de l'infundibulum sont alors respectées, et en extirpant le diencéphale on entraîne aussi l'hypophyse.

4°) Hypophysectomies. (Fig. 5)

La technique opératoire est très voisine de celle utilisée pour les diencéphalectomies. Toutefois il est nécessaire pour cette opération d'adjoindre à l'éclairage par transparence un éclairage direct. Grâce à ce dernier, l'hypophyse, de teinte blanc nacré, se distingue nettement lorsqu'elle est tirée sur le côté.

Le diencéphale et le mésencéphale sont découverts dorsalement. Les deux pointes légèrement écartées des brucelles sont alors introduites entre le côté gauche de l'encéphale et la paroi cartilagineuse latérale. Les pointes sont glissées jusque sous le mésencéphale, l'instrument faisant un angle de 45° avec le plan de symétrie de l'animal, et environ 30° avec le plan horizontal. Les deux branches des

FIG. 4 - DIENCEPHALECTOMIE

A - Un volet de peau rectangulaire (v. peau) est découpé et rabattu vers l'avant. Les contours de l'encéphale (encéph.) sont visibles par transparence.

B - Ouverture de la boîte crânienne par incision du plafond (pl. crân.). La zone diencéphalique (dien.) est mise à nu.

C - A l'aide des ciseaux de Dowel (cis.) deux sections franches sont réalisées au ras du télencéphale (tél.) et du mésencéphale (més.). Le diencéphale sectionné (dien. sect.) est extirpé à la pince.

FIG. 5 - HYPOPHYSECTOMIE

Incisions de la peau et du crâne : même méthode que celle utilisée pour une diencéphalectomie (Fig. 4 A et B).

A - Les brucelles (bruc.) sont introduites entre l'encéphale et la paroi latérale du crâne. Leur extrêmité est glissée sous le mésencéphale; l'hypophyse est saisie.

B - Les brucelles sont retirées lentement, l'hypophyse est entraînée sur le côté; à l'aide d'un deuxième instrument elle est alors sectionnée et enlevée.

FIG. 6 - THYMECTOMIE

A - Le têtard est couché sur le flanc. Les téguments sont incisés en arrière de l'oeil et rabattus sur ce dernier (v. peau).

B - Champ opératoire fortement grossi.

Le lobe du thymus, plaqué sur le muscle *depressor mandibulae posterior* (m. dep. md. p.), en avant du 1er arc branchial, est détaché et enlevé à l'aide de brucelles et de ciseaux.

1° a. aort., 2° a. aort. : 1° et 2° arcs aortiques, br. : branchies, m. lev. arc. br. : muscle *levatores arcuum branchiatum*, ram. hy. VII : rameau hyoïdien du VII, thym. : thymus.

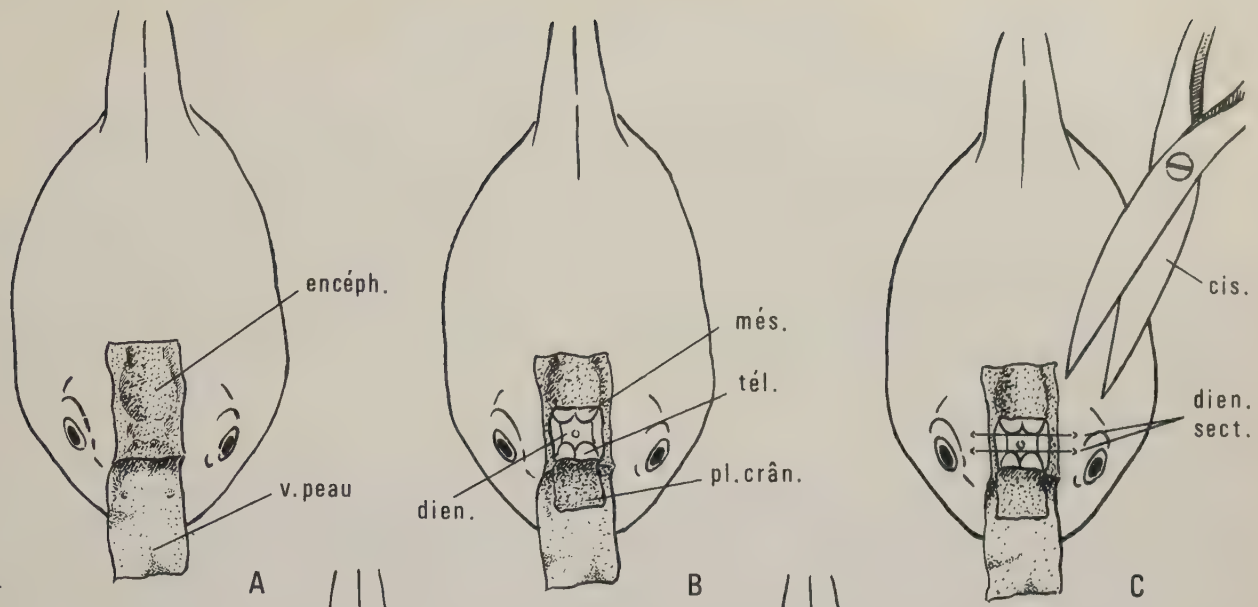


FIG. 4

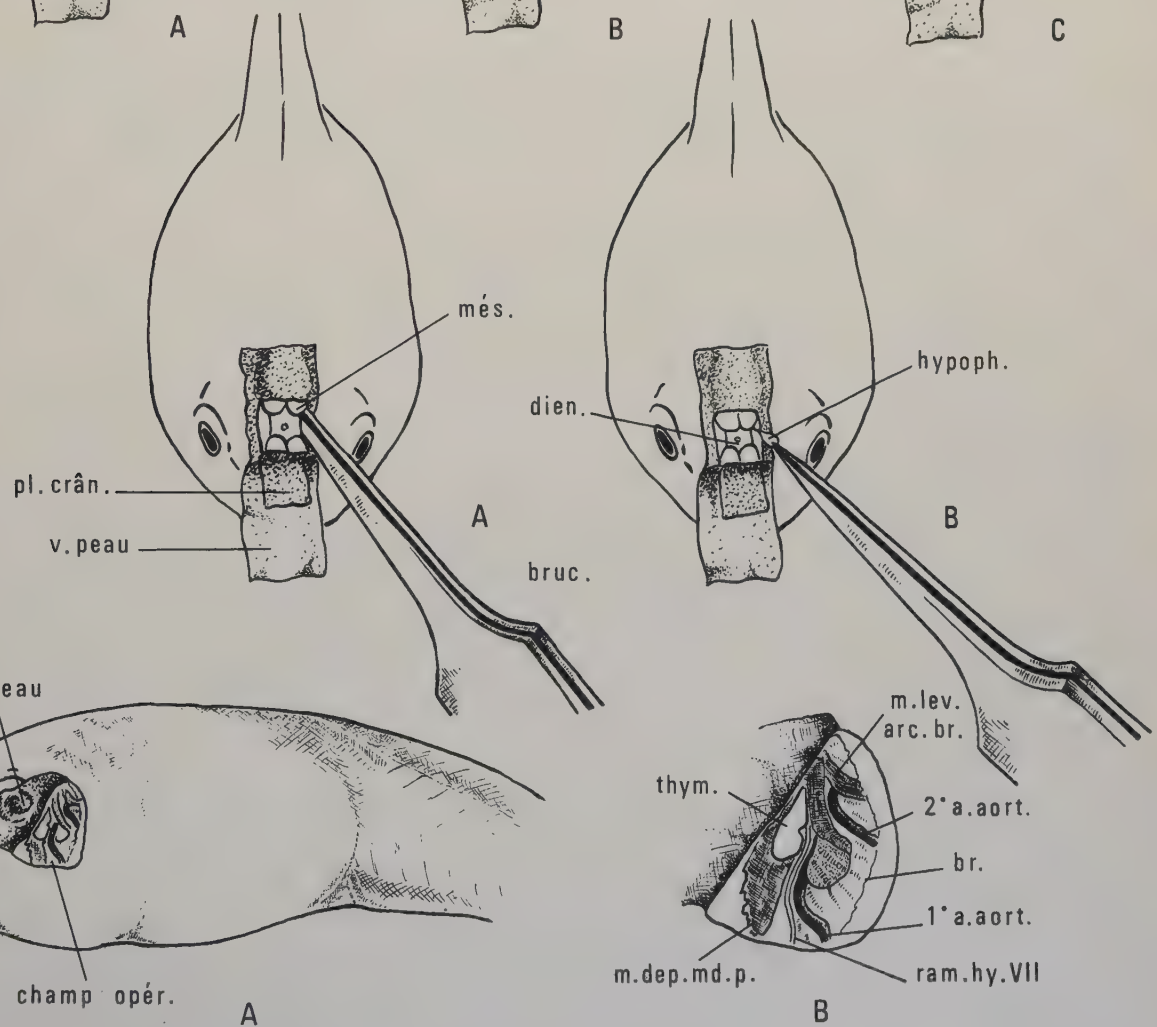


FIG. 5

FIG. 6

brucelles sont ensuite resserées; dans la majorité des cas elles emprisonnent l'hypophyse. Les pinces sont retirées délicatement et l'hypophyse apparaît sur le côté de l'encéphale. Avec les ciseaux fins, ou la deuxième paire de pinces, la tige infundibulaire est alors sectionnée et l'hypophyse extirpée hors de la boîte crânienne. Un contrôle immédiat de la partie ainsi enlevée permet de s'assurer que l'hypophysectomie a été totale.

Bien que l'hypophyse ne soit pas visible lorsque les pinces la saisissent, elle est, le plus généralement, extirpée du premier coup. Parfois une deuxième exploration des pinces est nécessaire; si cette nouvelle tentative s'avère infructueuse, l'opération est abandonnée, l'hémorragie devenant trop forte.

Cette technique d'hypophysectomie par voie dorsale a pu être appliquée avec succès sur des têtards de *Rana dalmatina* et de *Bufo bufo*. Toutefois, en raison de la petite taille de ces têtards, elle est difficilement réalisable chez de très jeunes animaux. Nous l'avons également utilisée à titre d'essai, pour hypophysectomiser des larves de Salamandre; elle est beaucoup plus rapide que la méthode par voie buccale, (méthode classique pour les Urodèles et les Anoures adultes).

5°) Thymectomies. (Fig. 6)

Nous utilisons les memes appareils que lors d'une hypophysectomie. Le têtard est couché sur le flanc à l'intérieur de la petite loge. Une large incision des téguments est réalisée en arrière de l'oeil et le volet de peau rabattu vers l'avant. Le lobe du thymus, masse blanchâtre allongée, est situé sur le muscle *depressor mandibulae posterior*, juste en avant du premier arc branchial. Tiré et maintenu vers le haut par les pinces, le thymus est détaché du muscle à l'aide des ciseaux fins, et immédiatement enlevé. La peau est remise en place, l'animal couché sur l'autre flanc pour l'ablation du deuxième lobe. La durée totale de l'opération étant d'environ deux minutes, nous avons jugé préférable de recouvrir la plus grande partie du corps de l'animal par un tampon de coton hydrophile fortement imbibé d'eau.

6°) Injection d'hormones et d'Iode radioactif.

Toutes les injections ont été réalisées intrapéritonéalement à l'aide d'une seringue à insuline (1 cm 3 en 100 parties) et d'une petite aiguille hypodermique 10/4.

V. Histologie.

1°) Techniques générales.

Les animaux ont été fixés vivants après légère anesthésie. Comme fixateur nous avons utilisé essentiellement le picroformol de Bouin. Une incision est pratiquée dans l'abdomen des têtards afin d'assurer une pénétration plus rapide du fixateur. Avant la déshydratation, les têtards sont sectionnés transversalement en arrière du myélencéphale. Après inclusion à la paraffine nous avons réalisé des coupes à 7,5 μ d'épaisseur. D'une manière générale ces coupes ont été faites longitudinalement (sagittales et parasagittales) afin de réduire au maximum le nombre de lames pour chaque animal. Les parties latérales de chaque têtard peuvent ainsi être éliminées, seules les coupes de la partie centrale qui contiennent les deux lobes de la thyroïde et l'encéphale sont conservées.

Les coupes ont été colorées principalement à l'Azan. Pour certains animaux les neurosécrétions hypothalamiques ont été mises en évidence par l'aldéhyde fuchsine (GABE - 1953).

2°) Etude des hypophyses.

Les animaux anesthésiés sont rapidement disséqués par la face ventrale. L'hypophyse et l'encéphale sont mis à nus et arrosés de fixateur. La dissection est ensuite achevée, encéphale et hypophyse extirpés et fixés pendant trois heures dans le sublimé-formol (COPELAND - 1943). Après élimination du sublimé par l'alcool iodé (70°), les pièces sont déshydratées et plongées pendant 48 heures dans du méthylbenzoate de célloïdine. Inclusions à la paraffine. Coupes à 5 μ. Nous avons utilisé trois méthodes de coloration différentes.

a) le Cleveland-Wolfe. Afin que les cellules acidophiles ne soient pas définitivement colorées en rouge par l'érythrosine et puissent prendre l'orange G, nous avons été amené à modifier quelque peu les temps de passage dans ces deux colorants : érythrosine 15 secondes, orange G 45 secondes. Grâce à cette modification nous avons pu séparer deux types tinctoriaux : des cellules oranges et des cellules rouge orangé.

b) le Bleu alcian à pH 0,2 associé au PAS et à l'orange G (HERLANT - 1960).

c) l'hématoxyline au plomb (MAC CONAILL - 1947).

3°) Mesure des volumes.

Dans de nombreuses expériences les volumes des thyroïdes des différents animaux ont été systématiquement mesurés. Dans quelques cas nous avons également cherché à connaître le volume de l'hypophyse et de l'encéphale.

Toutes les coupes sont dessinées au microscope à projection (grossissement final : x 170). La surface totale ainsi obtenue est déterminée soit par découpage et pesée des papiers correspondants (précision 0,02 %) soit par planimétrie directe des dessins (précision 0,06 %). La surface exacte des coupes est ensuite calculée et multipliée par l'épaisseur : 7,5 μ , afin d'obtenir le volume de la glande ou de l'organe.

CHAPITRE II

LE DEVELOPPEMENT DU TETARD NORMAL. DONNEES SUR L'ANATOMIE ET L'HISTOLOGIE DE LA THYROIDE ET DU COMPLEXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE.

Première Partie : **LA CROISSANCE DU TETARD NORMAL.**

Une étude systématique des populations de têtards pêchés dans diverses mares et bassins de la région bordelaïse (G. et P. DISCLOS - 1958) a montré que, chez *Alytes*, la ponte pouvait se produire de début mai à fin septembre. Les animaux nés en mai et au début du mois de juin se métamorphosaient de la fin août à la mi-septembre. Les têtards nés après la mi-juin passent l'hiver à l'état larvaire, et se transforment en crapelets l'année suivante, de la fin mars au début juin.

ETKIN (1932) distingue dans le développement post-embryonnaire des larves d'Anoures deux phases essentielles : la période prémétamorphique et la période métamorphique (prométamorphose et «climax»).

1°) La période prémétamorphique ou prémétamorphose commence aussitôt après l'éclosion, elle est caractérisée par une croissance importante, sans changement morphogénétique notable. Les ébauches des pattes postérieures ne se différencient que très lentement et ne croissent que très modérément. Chez *Alytes*, cette période dure environ deux mois et demi pour les têtards éclos avant la mi-juin, et sept mois et demi à huit mois et demi pour les têtards nés au-delà de cette période. Nous avons pu observer plusieurs lots de têtards, les uns éclos pendant la nuit (crapauds en semi-captivité) ou d'autres naissant sous nos yeux (oeufs dans boîte de Pétri). Tous étaient déjà au stade B_1. Leur taille variait de 15 à 18 mm et leur poids de 50 à 86 mg. Lorsque la fin de l'hiver et le début du printemps sont doux, les éclosions sont précoces : en 1966 premières éclosions le 13 avril (15 mm, 50 mg). Les naissances les plus tardives se sont produites un 5 octobre (18 mm, 86 mg). A la fin de la période prémétamorphique les animaux sont au stade D et atteignent environ 41 mm, 700 mg (nés en mai) et 51 mm, 1,5 g (nés en septembre).

2°) La période métamorphique : elle s'effectue en deux temps successifs, la prométamorphose et le «climax».

a) La prométamorphose s'achève à l'émergence des pattes antérieures (stade F). Durant cette phase, la croissance générale se poursuit mais à un rythme plus lent que précédemment. On assiste à une différenciation importante affectant les pattes postérieures, le tube anal, la bouche et les pattes antérieures. Chez *Alytes* la prométamorphose dure environ 3 semaines quel que soit le moment des éclosions. A la fin de ces 3 semaines, le têtard a atteint sa taille maximum : 44 mm, 800 mg (nés en mai) et 53 mm, 1,600 g (nés en septembre). Les têtards les plus gros sont ceux nés en juillet (prémétamorphose de 8 mois et demi) : 60 mm, 2 g.

b) Le «climax», période brève de 7 à 10 jours, durant laquelle on n'enregistre aucune croissance, l'organisme subissant d'importantes modifications, principalement des régressions affectant la queue, le tube digestif, les branchies, etc...

Deuxième Partie : LA THYROIDE ET LE COMPLEXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE.

I . LA THYROIDE.

1°) Localisation.

Elle est composée de 2 lobes fusiformes plaqués sous le plancher pharyngien, et situés chacun en arrière du cartilage cératohyal, sous le croisement des muscles *geniohyoïdeus* et *sternohyoïdeus*. La partie postérieure de ces lobes est très proche des deux artères branchiales, précisément à l'endroit où elles se divisent pour donner les vaisseaux afférents des arcs branchiaux. (MAGNIN - 1960). Nous n'avons jamais trouvé de tyroïdes accessoires dans nos préparations.

2°) Développement.

a) Têtards nés à la fin du printemps.

Le jour de l'éclosion les 2 lobes sont déjà bien individualisés et occupent leur place définitive; ils sont de très petite taille (volume total des 2 lobes : 0,001 mm^3 et parfois moins : 0,0005 mm^3 chez les têtards de 15 mm). (Fig. 7). Le volume thyroïdien ne cesse de s'accroître au cours des 3 mois et demi de vie larvaire. A la métamorphose, il est environ de 0,12 mm^3 soit 120 fois le volume initial.

- A la naissance (St. B_1), chaque lobe est entouré d'une fine capsule conjonctive. Les cellules sont de petite taille, leur cytoplasme est peu abondant et souvent difficilement visible autour d'un noyau très colorable, de 8 à 9 μ de diamètre (valeur à peu près constante durant toute la vie larvaire). Les capillaires irriguent déjà la glande, les hématies sont nombreuses. Les cellules thyroïdiennes sont en général disposées sans ordre apparent; on peut néanmoins observer un certain nombre de plages colloïdales faiblement colorées (une vingtaine pour chaque lobe). Dans cette masse indifférenciée, on trouve cependant quelques follicules organisés dont la section est constituée par une dizaine de cellules palissadiques bien développées (10 à 12 μ de haut) et disposées en couronne autour d'une vésicule emplie de colloïde fortement colorée. (Fig. 8).

- Au stade B_2 (têtards de 15 jours), les follicules organisés sont plus nombreux que précédemment; en coupe, les plus grands sont constitués par une vingtaine de cellules. Ces follicules sont en général ovoïdes (petit diamètre 35 μ grand diamètre 65 μ).

- Dès le stade B_3 (têtards de 30 jours), l'aspect histologique de la thyroïde est très caractéristique. Presque toutes les cellules sont organisées en follicules bien différenciés. Ces follicules sont de 2 types. Les uns, de petite taille, ont une vésicule réduite sans trace de colloïde. Les autres, bien développés (90 μ à 130 μ) ont une colloïde abondante qui présente déjà des vacuoles de résorption. Ils sont tapissés par une couche de cellules palissadiques de 12 à 15 μ de haut. Ces follicules, qui manifestement ont déjà une activité importante, sont moins nombreux que ceux du 1° type; exemple : sur une coupe sagittale 11 follicules actifs sur un total de 25. (Fig. 9). Les mitoses sont nombreuses (pouvant aller jusqu'à 10 sur une même coupe), et se trouvent indifféremment dans les 2 types de follicules.

- Dans les derniers stades de la période prémétamorphique (Stade C : 66 ème jour - Stade D : 82 ème jour), l'aspect histologique de la thyroïde est sensiblement le même que celui du stade B_3. Toutefois, les follicules actifs (2° type) sont proportionnellement plus nombreux (exemple : Stade D sur une coupe sagittale 17 sur un total de 29), et plus gros : 100 μ - 140 μ, couronne de 50 cellules sur une section . Les mitoses sont abondantes et affectent principalement les follicules de petite taille. L'activité des cellules est comparable à celle enregistrée au stade B_3 : épithélium de 12 à 15 μ de haut, vacuoles de résorption légèrement plus nombreuses.

- Aux stades E (100ème jour) et F (106ème jour) c'est-à-dire durant la prométamorphose, le pourcentage des follicules en activité augmente progressivement : exemple - stade F coupe sagittale : 32 follicules actifs sur 40. Ils atteignent alors leur taille maximum : petit diamètre 120 μ, grand diamètre 200 μ soit sur une coupe : 60 cellules disposées en couronne. Les vacuoles de résorption sont très nombreuses, mais les épithéliums folliculaires ne dépassent pas la hauteur déjà atteinte par certaines cellules aux stades B_3 et C (Fig. 10).

FIG. 7

THYROIDE DE TETARD NAISSANT. x 86.

Coupe longitudinale. Les taches noires dans le lobe thyroïdien sont des groupes d'hématies.

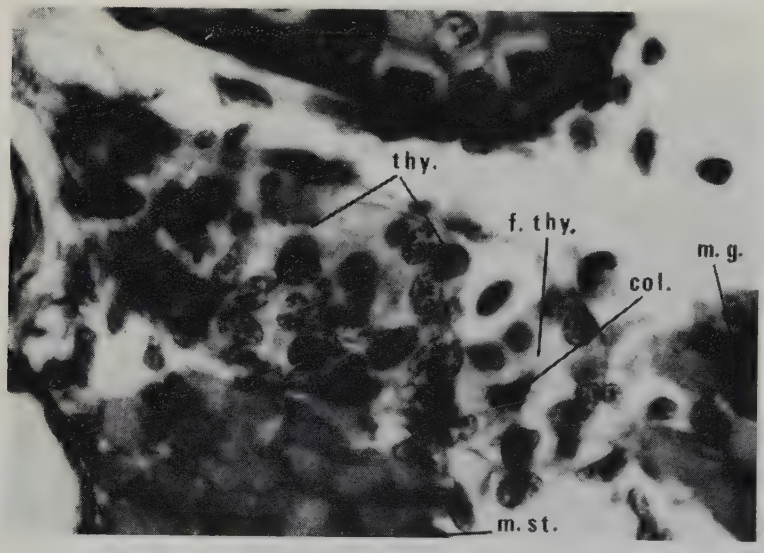


FIG. 8

THYROIDE DE TETARD NAISSANT. x 640.

Remarquer la présence d'un follicule déjà organisé (f. thy.) : cellules hautes et colloïde.

c.h. : cartilage cératohyal, col. : colloïde, f. thy. : follicule thyroïdien, m.g. : muscle geniohyoideus, m.s. : muscle subhyoideus, m.st. : muscle sternohyoideus, thy. : thyroïde, v.af. : vaisseaux afférents des arcs branchiaux.

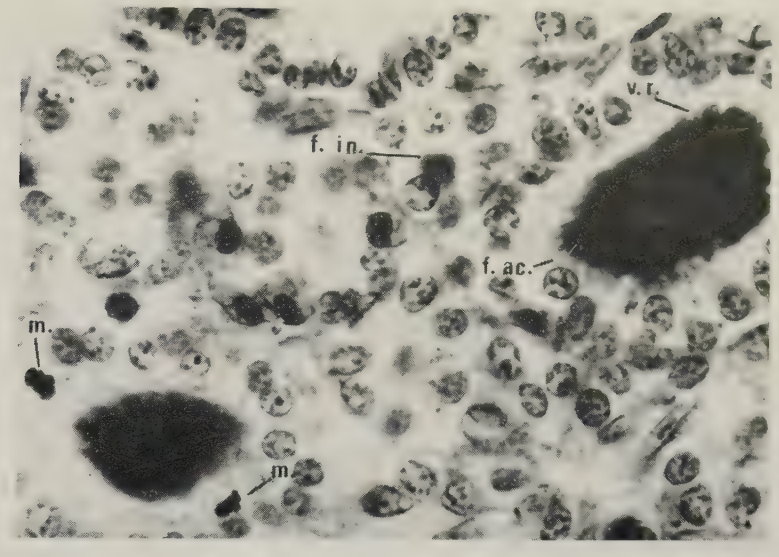


FIG. 9.

THYROIDE DE TETARD AU STADE B3. x 640.

Nombreux follicules en voie de différenciation (m : mitoses) et encore inactifs (f.in.).
f. ac. : follicule actif, v.r. : vacuole de résorption.

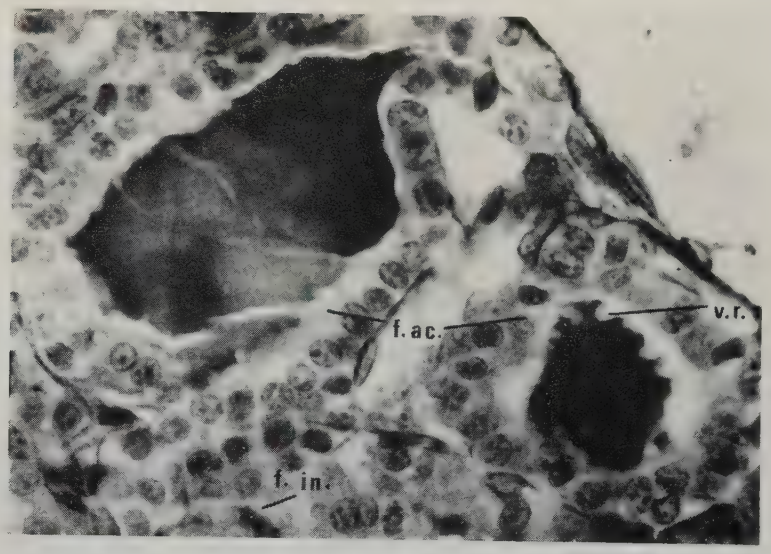


FIG. 10

THYROIDE DE TETARD AU STADE E. x 640.

Les follicules indifférenciés sont plus rares (f.in.). Certains follicules atteignent une grande taille.
f. ac. : follicule actif, v.r. : vacuole de résorption.

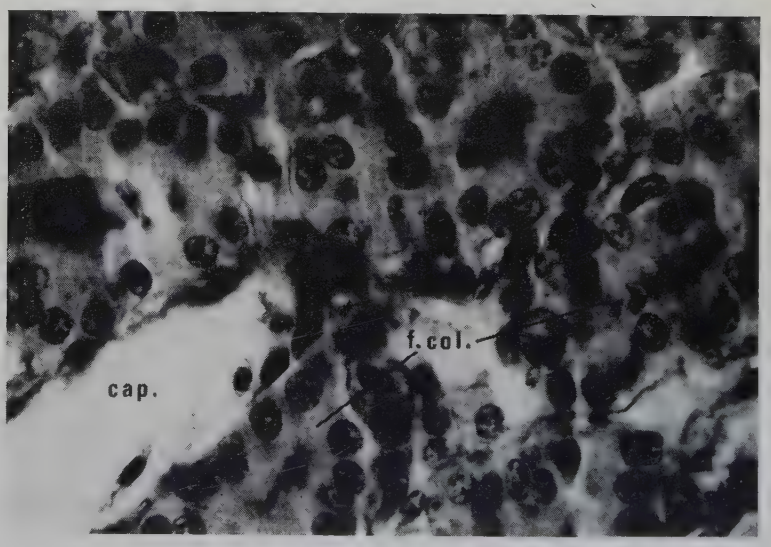


FIG. 11

THYROIDE DE TETARD AU STADE G. x 640.

Tous les follicules sont en collapsus (f. col.). Hauteur épithéliale importante, colloïde réduite.
cap. : capillaire sanguin.

- Au stade G, stade de la régression caudale («climax»), l'aspect histologique de la thyroïde subit des modifications très importantes. La colloïde est presque entièrement absorbée par les cellules, et chassée dans les capillaires sanguins hypertrophiés. Cette décharge colloïdale entraîne un véritable collapsus des follicules. Les épithéliums deviennent très hauts (de 14 à 17 μ), leur activité est intense. (Fig. 11).

- Quelques jours après la métamorphose, les follicules thyroïdiens ont repris leur aspect caractéristique. Les vésicules sont remplies de colloïde, mais les épithéliums sont cubiques (8 à 10 μ de haut), les cellules sont en phase de repos.

En résumé :

Dès l'éclosion des têtards, les deux lobes thyroïdiens sont individualisés et présentent déjà quelques signes d'activité (ce qui pourrait expliquer que ces animaux naissent au stade B_1). Certains follicules se différencient rapidement et ont une activité importante dès le stade B_3. Durant toute la période prémétamorphique et le début de la prométamorphose, l'accroissement du débit thyroïdien est très certainement dû à l'augmentation de volume des follicules et au fonctionnement d'un nombre toujours plus grand de ces derniers. En effet, la hauteur des cellules actives semble remarquablement constante durant toute cette période. L'activité de chaque cellule folliculaire devient plus importante à l'émergence des pattes antérieures; elle est maximum durant la régression caudale.

b) Têtards nés durant l'été ou au début de l'automne.

Dans l'ensemble, le développement thyroïdien de tels animaux est comparable à celui déjà décrit pour les têtards de printemps. Il faut cependant noter que :

- Entre la naissance et le stade B_3, l'augmentation de la taille et du nombre des follicules actifs est beaucoup plus lente.

- Dès fin octobre ou début novembre, les têtards étant alors aux stades B_3, C ou D, la thyroïde présente un aspect de repos très caractéristique. Les follicules sont certes bien développés, mais leur épithélium est cubique (8 à 9 μ de haut), de plus, dans la colloïde les vacuoles de résorption sont rares ou inexistantes. Cette phase de repos est très longue, elle se poursuit en général jusqu'à la mi-février environ. L'accroissement volumétrique de la glande est considérablement freiné. Durant toute cette période, la morphogenèse des têtards est bloquée au stade atteint fin octobre. Dès la mi-février, la thyroïde reprend progressivement son activité et les différents processus déjà décrits se déroulent normalement jusqu'à la métamorphose.

- Le volume thyroïdien des têtards passant l'hiver à l'état larvaire n'est pas supérieur à celui des animaux métamorphosés à la fin de l'été.

3°) Conclusions.

Chez *Alytes*, l'activité croissante de la thyroïde semble liée, jusqu'à la fin de la prométamorphose, à une augmentation volumétrique des follicules fonctionnels. Une hyperactivité se manifeste lors de la régression caudale. Ces résultats sont en accord avec ceux relevés par différents auteurs chez des têtards à vie larvaire relativement longue. En effet, MAYEROVNA (1922) chez *Rana esculenta*, IWASAWA (1966) chez *Rana ornativentris* et *Rana catesbeiana*, REYREL (1967) chez *Pelobates cultripes* ont constaté que l'activité thyroïdienne atteint son maximum lorsque la queue régresse.

D'après FOX (1966), chez *Rana temporaria* la libération d'hormones thyroïdiennes augmente constamment durant la prémétamorphose et le début de la prométamorphose, au fur et à mesure que le volume thyroïdien s'accroît.

Chez certaines espèces, le maximum d'activité coïncide avec la sortie des pattes antérieures et non avec la régression caudale : SAXEN *et al.* (1957) chez *Xenopus laevis*, REBEL et MARESCAUX (1960) chez *Rana temporaria*, IWASAWA (1966) chez *Rana tagor* et *Bufo japonicus*.

II - LE COMPLEXE HYPOTHALAMO - HYPOPHYSAIRE.

Le diencéphale est une formation impaire dont la partie centrale est occupée par une vaste cavité ventriculaire. La région supérieure de cette cavité est le IIIème ventricule, communiquant vers l'avant avec les ventricules télencéphaliques, et vers l'arrière avec le ventricule mésencéphalique auquel fait suite le IVème ventricule. La zone inférieure, plus étroite que la précédente, est composée rostralement par le recessus préoptique, et caudalement par l'infundibulum qui plonge sous le mésencéphale. Récessus préoptique et infundibulum sont séparés par le chiasma des nerfs optiques.

Le plafond du IIIème ventricule est essentiellement constitué par un vaste plexus choroïdien en arrière duquel se trouve l'épiphyse. Au fond de l'invagination infundibulaire est appendue l'hypophyse. Les parois du IIIème ventricule constituent l'épithalamus et le thalamus. Le plancher du IIIème ventricule, les parois et le plancher du recessus préoptique et de l'infundibulum antérieur forment l'hypothalamus. Dans sa partie axiale l'hypothalamus postérieur s'amincit progressivement en une fine bandelette - l'éminence médiane - qui aboutit à la *pars nervosa*; ces deux dernières formations constituent avec l'adénohypophyse, l'ensemble hypophysaire. (Fig.12).

A - L'hypothalamus. Les noyaux préoptiques.

Depuis les premiers travaux de HILD (1951), DAWSON (1953), SCHARRER et SCHARRER (1954), LEGAIT et LEGAIT (1957), WILSON *et al.* (1957), de nombreux auteurs ont montré, grâce à des techniques spécialisées, l'existence de deux zones hypothalamiques particulières, chez diverses espèces d'Amphibiens. Ces deux zones, symétriques et disposées en avant du chiasma des nerfs optiques, sont les noyaux préoptiques; elles sont constituées par les péricaryons de cellules neurosécrétrices.

Chez le têtard d'*Alytes*, les noyaux préoptiques sont situés sous le IIIème ventricule, dans les parois du recessus préoptique (Fig. 13), juste en arrière de la commissure hippocampale. Ces noyaux, aux contours imprécis, ne sont pas exclusivement formés par des cellules neurosécrétrices. Chez un têtard de stade D (stade moyen), chaque noyau est constitué par environ 350 cellules neurosécrétrices voisinant avec des neurones ordinaires - l'ensemble de ces cellules pouvant approximativement se placer à l'intérieur d'un parallélipipède rectangle d'environ 275 μ de long et 60 μ $\times$ 120 μ de section et orienté perpendiculairement à l'axe rostro-caudal de l'animal -. Le cytoplasme des cellules neurosécrétrices renferme de fines granulations, qui, après oxydation, se colorent vivement par la fuchsine-paraldéhyde, l'hématoxyline chromique et le bleu Alcian (Fig. 14). Ces colorations mettent également en évidence des granulations beaucoup plus grosses (résultant de la coalescence des petites) qui matérialisent le trajet des axones de ces cellules spécialisées. Certaines de ces neurosécrétions se dirigent vers le télencéphale et le mésencéphale (DISCLOS - 1967), mais la majeure partie des axones constitue le double faisceau hypothalamo-hypophysaire (chacun des 2 rameaux provenant, à travers les parois de l'infundibulum, d'un des noyaux préoptiques). Ce faisceau traverse l'éminence médiane où il est en contact avec un réseau important de capillaires sanguins et aboutit à la *pars nervosa*.

B. L'hypophyse.

Morphologie.

L'hypophyse du têtard d'*Alytes* est directement située sous le mésencéphale postérieur. Elle n'est pas enchassée dans le plancher crânien cartilagineux, où on ne distingue, à son niveau, aucune fossette caractéristique.

Comme chez tous les Anoures, elle est typiquement composée de deux formations principales, la neurohypophyse, d'origine nerveuse, et l'adénohypophyse, d'origine ectodermique. La neurohypophyse, évagination du plancher diencéphalique, est constituée par l'éminence médiane (fine bandelette en relation avec l'hypothalamus) et le lobe nerveux ou *pars nervosa*. Quant à l'adénohypophyse, elle est

FIG. 12

ENCEPHALE DE TETARD AU STADE E. x 27,5.

Coupe parasagittale.

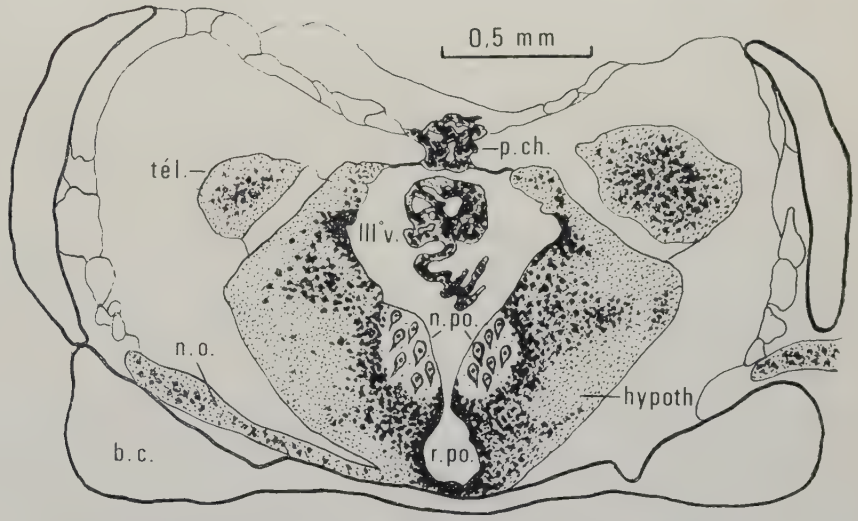


FIG. 13

DIENCEPHALE DE TETARD AU STADE D.

Coupe transversale semi-schématique indiquant l'emplacement des noyaux préoptiques (n.po.).

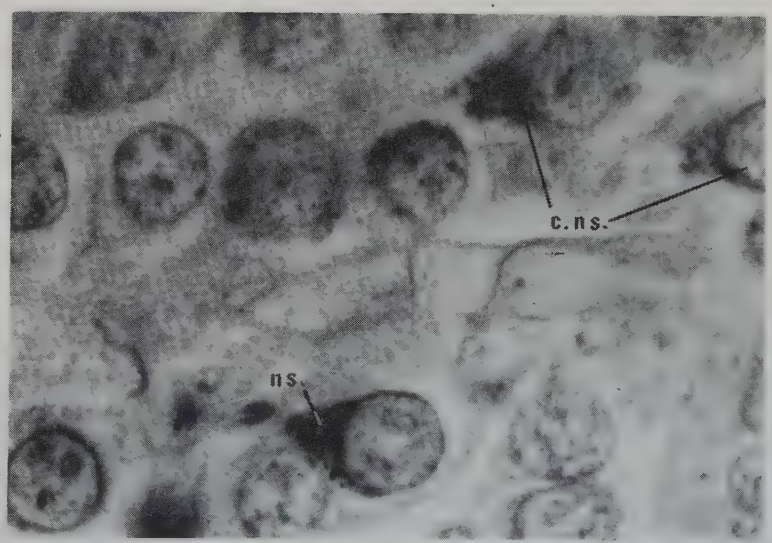


FIG. 14

NOYAU PREOPTIQUE DE TETARD AU STADE D. x 1640.

Fuchsine paraldéhyde.

b.c. : boîte crânienne, c.ns. : cellule neurosécrétrice, e.m. : éminence médiane, hypoth. : hypothalamus, inf. : infundibulum, hyp. : hypophyse, més.: mésencépale, n.o. : nerf optique, n. po. : noyau préoptique, n.s. : neurosécrétion, p.ch. : plexus choroïde, r.po. : récessus préoptique, tél. : télencéphale, III° v. : III° venticule.

accolée à la neurohypophyse et comprend : la *pars tuberalis*, petite formation bilobée, la *pars intermedia* et la *pars distalis*.

Pars nervosa, *pars intermedia* et *pars distalis* sont les 3 lobes principaux de l'hypophyse; on les appelle communément lobe nerveux ou lobe postérieur, lobe intermédiaire et lobe antérieur. (Fig. 15)

A la naissance, l'hypophyse a déjà son aspect caractéristique, ses différents constituants étant bien individualisés. La *pars distalis*, lenticulaire, plaquée sous l'éminence médiane, est la plus rostrale, son axe antéro-postérieur est horizontal. La *pars intermedia* est plaquée directement en arrière, dans le même plan horizontal. Elle a la forme d'un croissant. Le centre de sa face concave est accolé à la *pars distalis*, ses deux extrémités, dirigées vers l'avant, débordent à droite et à gauche de celle-ci. (Fig. 16). La *pars nervosa* est une lame de faible hauteur et de section triangulaire, elle est perpendiculaire à l'axe rostro-caudal de l'animal. Placée juste au-dessus du lobe intermédiaire, elle est inclinée à 45° vers l'avant. C'est la partie la plus large de l'hypophyse.

La disposition dans le même plan horizontal des *pars distalis* et *intermedia*, est particulièrement bien visible sur des coupes sagittales, (Fig. 18 a,b,c) elle est caractéristique de toute la prémétamorphose et du début de la prométamorphose (jusqu'au stade E inclus).

A partir du stade F (pattes antérieures sorties), la position respective des 3 lobes est considérablement modifiée. La *pars intermedia* subit un mouvement de bascule vers l'avant: elle reste accolée à la *pars distalis* mais vient se placer au-dessus de celle-ci. Ce mouvement entraîne également la *pars nervosa* qui se rapproche ainsi de l'hypothalamus. (Fig. 18 d). Nous avons noté cette évolution chez tous les animaux de stade F que nous avons coupés. Pendant le «climax» (stade G) et chez les jeunes crapelets cette disposition n'est pas modifiée. Chez les crapauds adultes la *pars nervosa* et la *pars intermedia* sont situées très en avant par rapport à la *pars distalis* qui se trouve être, de ce fait, le lobe le plus postérieur de l'hypophyse.

Durant toute la vie larvaire, le volume total de l'hypophyse augmente régulièrement. Par rapport à la croissance totale de la glande, l'allométrie est majorante en ce qui concerne la *pars nervosa* et minorante pour la *pars distalis*. Nous avons noté dans le tableau 1 quelques exemples des volumes respectifs des 3 lobes principaux, ainsi que les pourcentages par rapport au volume total, ceci à différents stades de la vie larvaire.

Age en jours et stades des têtards	Lobe antérieur		Lobe intermédiaire		Lobe nerveux		Volume total de l'hypophyse en mm3
	Volume en mm3	%	Volume en mm3	%	Volume en mm3	%	
1 - B_1	0,0019	73,1	0,0004	15,4	0,0003	11,5	0,0026
16 - B_2	0,0036	75,0	0,0007	14,6	0,0005	10,4	0,0048
30 - B_3	0,0040	72,7	0,0007	12,7	0,0008	14,6	0,0055
51 - C	0,0047	69,1	0,0010	14,7	0,0011	16,2	0,0068
74 - E	0,0049	64,5	0,0012	15,8	0,0015	19,7	0,0076
94 - F	0,0052	60,4	0,0016	18,6	0,0018	21,0	0,0086
143 - G	0,0050	60,2	0,0014	16,9	0,0019	22,9	0,0083

Tableau 1.

Les variations morphologiques de l'hypophyse à l'approche du «climax» semblent être un phénomène général chez les larves d'Anoures. Elles ont été décrites chez différentes espèces de têtards : VOITKEVICH - 1962 - *Rana et Pelobates fuscus*, KERR - 1966 - *Xenopus laevis*, VAN OORDT - 1966 - *Bufo bufo*, REYREL - 1967 - *Pelobates cultripes*. Pour KERR, le déplacement de la *pars intermedia* vers l'avant est lié à l'augmentation de taille et au changement de forme de la *pars distalis*. Les conclusions de VAN OORDT sont identiques à celles de KERR. Pour VAN OORDT, l'augmentation de taille de la *pars distalis* est due à l'extension de la zone des cellules thyréostimulantes. REYREL observe des transformations de cellules du lobe intermédiaire en cellules du lobe antérieur, qui, associées à un accroissement de volume de la *pars distalis*, seraient peut-être responsables du phénomène.

Chez le têtard d'*Alytes*, la migration du lobe intermédiaire à l'approche du «climax», ne nous parait pas être liée un accroissement volumétrique important de la *pars distalis* (Tableau 1: au stade F le lobe antérieur n'est guère plus gros qu'au stade E.). Mais à partir du stade F, on observe un changement notable de la forme du lobe antérieur (fusiforme au stade E, plus trapu au stade F). (Fig. 18 c, d). Parallèlement, la cytologie met en évidence une modification importante de la topographie cellulaire. Si la *pars distalis* est directement responsable des changements morphologiques de l'hypophyse, les variations de sa forme, du nombre et de la place de ses cellules, en sont probablement les causes principales.

Histologie.

1°) L'éminence médiane.

C'est une bandelette allongée qui relie l'hypothalamus à la *pars nervosa*. Elle constitue le plancher de l'infundibulum postérieur. Chez le têtard, sa structure est simple, elle est essentiellement formée par une couche de cellules épendymaires et par un feutrage de fibres nerveuses vectrices de neurosécrétions. (Dans l'éminence médiane de crapauds adultes on peut distinguer deux zones superposées : une zone supérieure avec cellules épendymaires et fibres nerveuses, une couche inférieure dentelée avec fibres nerveuses et cellules gliales.). Sur les 9/10 de sa longueur, elle est accolée à la *pars distalis*.

Il est possible, à tous les stades de la vie larvaire, de mettre en évidence des fines gouttelettes de neurosécrétion, dont la plupart aboutissent à la *pars nervosa*. Ces neurosécrétions sont très abondantes durant la prométamorphose et le «climax».

- De la naissance (stade B_1) au stade B_2 inclus, l'éminence médiane est très fine : 8 microns, son épaisseur est uniforme. Sur toute sa surface de contact avec la *pars distalis*, les capillaires sanguins sont extrêmement rares et très petits.

- Dès le stade B_3, le tiers antérieur de l'éminence médiane devient plus épais : 18 microns environ. Quelques capillaires sont visibles au voisinage du lobe antérieur, mais ils sont petits et toujours parallèles à la surface de contact. Les deux tiers postérieurs restent fins. On n'observe aucun changement notable de cette disposition jusqu'au stade E inclus.

- Au stade F, et surtout durant le«climax», la région antérieure de l'éminence médiane s'épaissit davantage : 30 à 35 microns; sa face inférieure devient dentelée, elle est parcourue transversalement par de gros capillaires qui pénètrent dans la *pars distalis*. (Fig. 17). Les neurosécrétions, abondantes à ce stade, sont à proximité immédiate de ces capillaires. La région postérieure peut atteindre 12 μ. Pendant cette période, on note un raccourcissement important de l'éminence médiane, lié au mouvement de bascule vers l'avant de la *pars intermedia* et de la *pars nervosa*.

Chez les Anoures adultes, la structure de l'éminence médiane et ses rapports avec les différents lobes de l'hypophyse ont été étudiés en détail par GREEN - 1947, WILSON *et al.* - 1957, DIERICK et VAN DEN ABEELE - 1959. GREEN a remarquablement décrit le système porte veineux reliant l'éminence médiane à la *pars distalis*. L'éminence médiane est irriguée par un réseau de capillaires provenant des branches hypophysaires des deux artères hypothalamiques. Ce réseau primaire envoie le sang dans de courtes veines portes communiquant avec le réseau capillaire de la *pars distalis* (réseau secondaire).

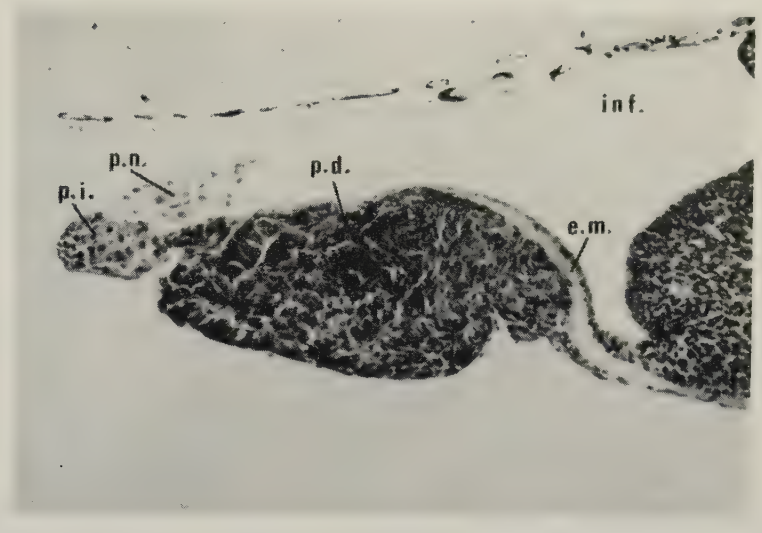


FIG. 15

HYPOPHYSE DE TETARD AU STADE E. x 126.

Coupe sagittale. Cleveland-Wolfe.

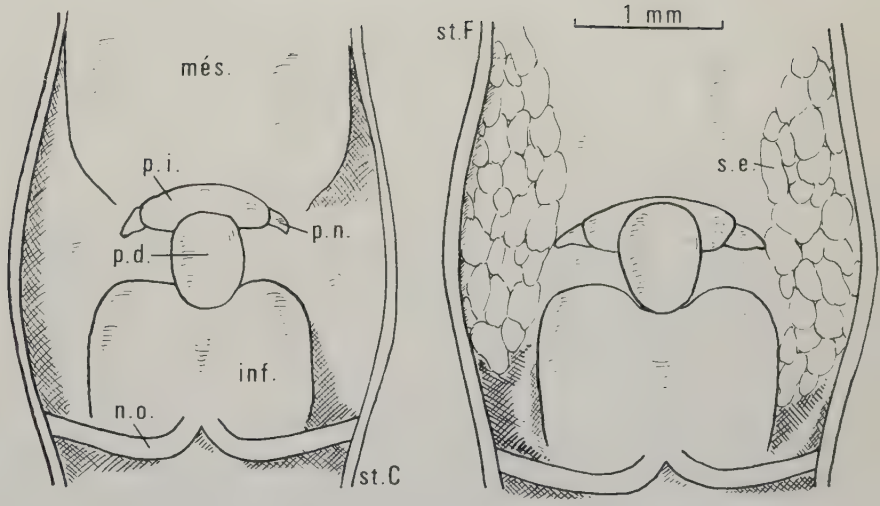


FIG. 16

HYPOPHYSES IN SITU (dissection par la face ventrale).

Têtards aux stades C et F. Remarquer le changement des positions respectives des trois lobes chez le têtard au stade F.

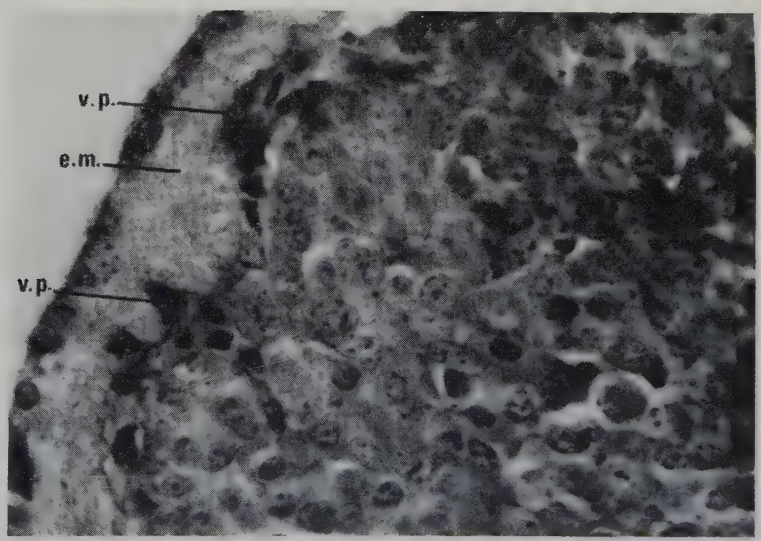


FIG. 17

HYPOPHYSE DE TETARD AU STADE G. x 640.

Cleveland-Wolfe. Eminence médiane hypertrophiée et vaisseaux portes bien visibles.

e.m. : éminence médiane,
inf. : infundibulum, més. : mésencéphale, p.d. : pars distalis, p.i. : pars intermedia, p.n. : pars nervosa, v.p. : vaisseaux portes.

Chez le têtard, l'importance de l'éminence médiane dans les interralations hypothalamo-hypophysaires, a été succintement mentionnée par VOITKEVICH - 1962, SREBRO - 1962, ETKIN - 1963; une étude détaillée a été réalisée par ETKIN - 1965, chez *Rana sylvatica* et *Rana catesbeiana*, *Rana pipiens* et *Bufo americanus*. Pendant la prométamorphose des têtards de ces 4 espèces, l'éminence médiane s'épaissit considérablement au contact de la *pars distalis*, tandis que se développe le système porte veineux. Ces transformations sont en général presque achevées au début du «climax». Chez le têtard d'*Alytes*, les deux processus ne semblent pas être concomitants, l'épaississement de l'éminence se produit dès la sortie des pattes antérieures alors que le réseau de capillaires n'est seulement visible qu'au début de la régression caudale (stade G).

2°) La *pars nervosa*.

Sa structure est extrêmement simple et constante durant toute la vie larvaire. Elle est essentiellement formée d'un enchevêtrement de fibres nerveuses parsemé de quelques cellules gliales. Son aspect est identique à celui de la zone inférieure de l'éminence médiane des *Alytes* adultes. A tous les stades du développement, elle renferme une quantité très importante de neurosécrétions mises en évidence par l'aldéhyde fuchsine ou le bleu Alcian. De la naissance à la métamorphose, son accroissement volumétrique est constant (Tableau 1). La *pars nervosa* est très richement irriguée par de gros capillaires, indépendants du système porte déjà décrit. Certains de ces capillaires la traversent de part en part, d'autres sont situés entre elle et la *pars intermedia*. La *pars nervosa* est reliée à la paroi supérieure de l'infundibulum par une fine membrane endothéliale.

3°) La *pars tuberalis*

C'est une petite formation bilobée plaquée sous la partie antérieure de l'éminence médiane. Les deux lobes cylindriques (120 μ de long)sont situés de part et d'autre du plan sagittal. Ils sont réunis vers l'arrière par un isthme de faible épaisseur en contact avec la *pars distalis*. Les limites avec cette dernière sont peu nettes. Les cellules de la *pars tuberalis* ont peu de cytoplasme, elles sont PAS positives et se colorent légèrement en violet au Cleveland-Wolfe.

4°) La *pars intermedia*.

Nous n'avons observé qu'une seule catégorie de cellules dans le lobe intermédiaire. Ces cellules sont relativement grandes, leur forme est irrégulière. Elles sont fortement PAS positives et ne prennent pas le bleu Alcian. Au Cleveland-Wolfe elles se colorent en violet intense. Certaines d'entre elles présentent des vacuoles intra-nucléaires tout à fait comparables à celles des cellules intermédiaires de Mammifères (LEGAIT - 1962 - 1963). Ces vacuoles sont parfois très grosses, elles atteignent les 8/ 10 du volume nucléaire.

REYREL - 1967 a décrit dans la *pars intermedia* du têtard de *Pelobates*, des cellules à caractères tinctoriaux mixtes qui seraient probablement des cellules intermédiaires typiques se transformant en cellules de la *pars distalis*. De telles cellules ne sont pas décelables chez le têtard d'*Alytes*. Cependant, dans une seule hypophyse (parmi les nombreuses que nous avons coupées) nous avons noté dans la *pars intermedia* postérieure la présence d'un îlot de cellules orangeophiles tout à fait comparables aux acidophiles de la *pars distalis*. Ces cellules provenaient, selon toute vraisemblance, du développement d'un fragment indifférencié de *pars distalis* qui aurait émigré de façon anormale dans la *pars intermedia* au cours de la formation de l'adénohypophyse.

Pendant le développement larvaire nous n'avons pas relevé de modification histologique appréciable dans la *pars intermedia*.

L'irrigation du lobe intermédiaire est essentiellement périphérique. On ne trouve pas de capillaires entre les différentes cellules.

5°) La *pars distalis*.

Durant ces vingt dernières années, de très nombreuses études histophysiologiques de l'adénohypophyse ont été réalisées chez différentes espèces d'Amphibiens, principalement chez les adultes. Dans la majorité des cas, 4 types cellulaires distincts ont été mis en évidence au niveau de la *pars distalis*. Quelques auteurs ont décrit 5 et parfois 6 variétés chromophiles différentes. Comme chez tous les Vertébrés, ces cellules peuvent se grouper en deux grandes catégories : des cellules acidophiles ou séreuses et des cellules basophiles ou glycoprotidiques.

Au cours du développement larvaire d'*Alytes* nous avons pu observer dans la *pars distalis* 5 types tinctoriaux distincts.

a) Evolution cytologique au cours de la vie larvaire.

- Stade B_1 - B_2 .

Dès le stade B_1 de nombreuses cellules chromophiles sont nettement visibles dans la *pars distalis*. Sur coupes sagittales et parasagittales, on peut distinguer, d'arrière en avant, trois zones principales.

Le tiers postérieur (voisin de la *pars intermedia)* est occupé par de grandes cellules cylindriques (en moyenne 6 $\mu \times$ 18 μ) à noyau très allongé (5 $\mu \times$ 15 μ). Leurs granulations cytoplasmiques sont denses, elles ont une affinité très marquée pour l'érythrosine et l'orange G, elles sont AF (fuchsine paraldéhyde) et PAS négatives. Au Cleveland-Wolfe, ces cellules sont rouge orangé, et orange clair au bleu Alcian à pH. 0,2, PAS orange G. Avec l'hématoxyline au plomb leur cytoplasme prend une teinte bleu violacé sombre. Ces cellules peuvent être mises en évidence dès la naissance elles sont alors peu nombreuses mais facilement colorables. Pendant les premières semaines de la vie larvaire leur quantité augmente progressivement (mitoses visibles). Leur disposition est très caractéristique : elles sont ordonnées en 3 séries concentriques de cordons palissadiques séparés les uns des autres par des sinusoïdes. Nous appellerons ces cellules : *acidophiles A*.

Dans le tiers moyen, on distingue 2 types cellulaires chromophiles voisinant avec de nombreuses cellules chromophobes. Ces dernières ont un cytoplasme très réduit, seul leur noyau est visible ; elles sont groupées en petits îlots de forte densité. Le 1° type d'éléments chromophiles est numériquement le plus important. Ces cellules sont de formes variées : arrondies, ovoïdes ou fusiformes. Elles sont toujours plus petites que les acidophiles A. Au Cleveland-Wolfe et au bleu Alcian PAS orange G, elles ont exactement les mêmes affinités tinctoriales que celles-ci. Toutefois, elles ne sont pas colorées par l'hématoxyline au plomb. Elles sont réparties uniformément dans toute la région moyenne de la *pars distalis* à l'exception cependant de la zone proche de l'éminence médiane qui est surtout occupée par des cellules chromophobes. En raison de leur manque d'affinité pour l'hématoxyline au plomb, nous pensons que leur nature chimique est légèrement différente de celle des acidophiles A. Nous les appellerons *acidophiles B*.

Quelques jours après la naissance des têtards une deuxième catégorie d'éléments chromophiles fait son apparition dans la portion centrale du tiers moyen, au sein des îlots chromophobes. Ces cellules sont rondes ou piriformes (en moyenne 8 μ de diamètre), leur noyau est sphérique (5 μ de diamètre). Les granulations intracytoplasmiques sont peu nombreuses et distinctes les unes des autres. Ces granulations sont AF et PAS positives, elles sont colorées par le bleu d'aniline et le bleu Alcian. Elles n'ont aucune affinité pour l'érythrosine ou l'orange G. Au Cleveland-Wolfe, elles ont une teinte bleu outremer. Au bleu Alcian PAS orange G, elles sont bleu violacé (association du bleu Alcian et de la teinte rose du PAS). Ces cellules ne sont visibles que dans la zone sagittale de la *pars distalis* (2 à 3 cellules par coupe) et semblent faire défaut dans les parties latérales riches en acidophiles B. A la naissance, on les distingue très difficilement des cellules chromophobes en raison de leur cytoplasme pauvre en granula-

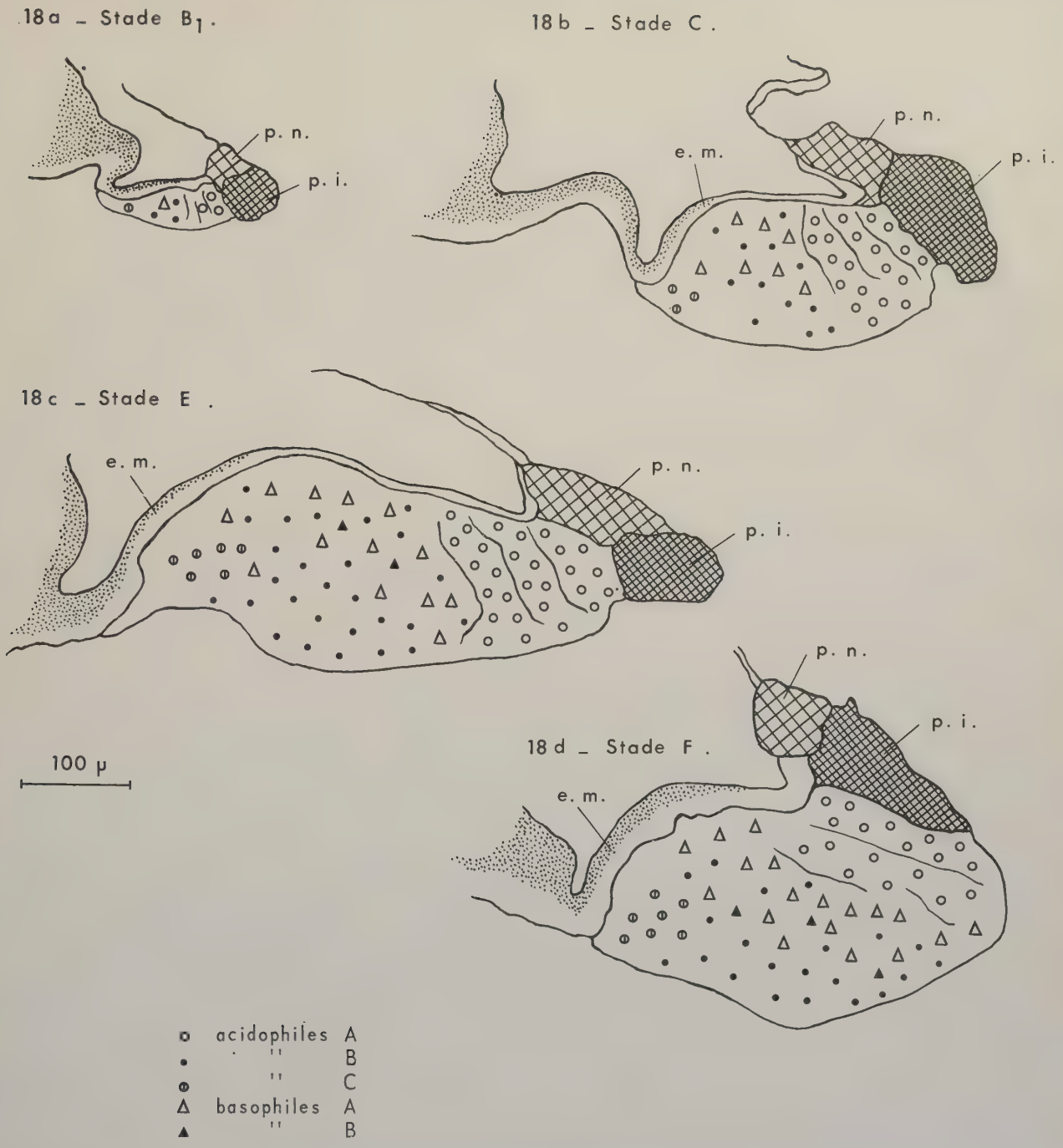


FIG. 18

HYPOPHYSE - Coupes sagittales semi-schématiques.
La localisation des cellules de la *pars distalis* a été représentée symboliquement.
e. m. : éminence médiane, p. i. : *pars intermedia*, p. n. : *pars nervosa*.

tions. Une semaine plus tard, les grains sont encore très espacés, mais sont colorables individuellement. Ces cellules sont des éléments basophiles, nous les nommerons : *basophiles A*.

Le tiers antérieur, ou partie rostrale de la *pars distalis*, est surtout constitué par des cellules chromophobes à cytoplasme réduit. On y trouve cependant quelques éléments acidophiles. Ces cellules, au nombre de 3 ou 4 par coupe, sont arrondies (en moyenne 8,5 μ de diamètre), leur noyau est sphérique (5 μ de diamètre). A la naissance, les granulations cytoplasmiques sont très fines et déjà très denses, elles confèrent aux cellules, après coloration, une teinte uniforme et soutenue. Leur affinité est très grande pour l'orange G, légèrement plus faible pour l'érythrosine. Elles ne sont pas colorables par l'hématoxyline au plomb. Au Cleveland-Wolfe, lorsqu'on réduit le temps de passage dans l'érythrosine à 15 secondes comme nous l'avons mentionné chapitre I, elles prennent seulement l'orange G. Elles sont donc orange clair tandis que les acidophiles A et B sont rouge orangé. Après le bleu Alcian PAS orange G, elles présentent une teinte orange comme les autres acidophiles. A la naissance et durant les stades B_1-B_2, la différence de teinte avec les acidophiles A et B après le Cleveland-Wolfe est souvent difficilement appréciable, elle s'accentue progressivement et devient très nette à partir du stade C. De ce fait, et surtout en raison de leur évolution différente au cours du développement larvaire, il est possible qu'elles constituent une troisième catégorie de cellules acidophiles, les *acidophiles C*.

La *pars distalis* du têtard naissant est déjà riche en éléments acidophiles. Au cours des stades B_1 et B_2 leur quantité augmente progressivement surtout dans les régions postérieure et moyenne (acidophiles A et B). L'évolution des basophiles A est beaucoup plus lente. Au stade B_2, elles se colorent davantage mais sont encore peu nombreuses, elles restent localisées dans la région sagittale moyenne. (Fig. 18 a).

- Stades B_3 - C. (Fig. 19)

A partir du stade B_3 l'accroissement du nombre des éléments chromophiles de la *pars distalis* est important. Il se fait, soit par différenciation de cellules jusqu'alors chromophobes, soit par multiplication de cellules chromophiles préexistantes (de 3 à 10 mitoses visibles sur une même coupe).

Les acidophiles A sont beaucoup plus nombreuses mais leur taille n'augmente pas. Leur disposition en cordons bordant des sinusoïdes est extrêmement nette. Leur cytoplasme est très dense et très colorable. Elles occupent tout le tiers postérieur et constituent une grande plage d'un rouge orangé intense au Cleveland-Wolfe.

Les acidophiles B, aux formes variées, deviennent elles aussi plus nombreuses, leur colorabilité est accrue mais leur taille ne varie guère. Elles colonisent progressivement le tiers antérieur de la *pars distalis* où, jusqu'alors, on ne remarquait que des acidophiles C. Ces dernières sont plus grosses que précédemment (en moyenne-diamètre de 11,5 μ, noyau 8,5 μ), mais leur quantité ne change pas. Leur différence de teinte avec les deux autres types d'acidophiles devient évidente.

La prolifération des basophiles A est relativement importante aux stades B_3 et C (deuxième moitié de la prémétamorphose). Arrondies ou ovoïdes elles demeurent en général petites, certaines d'entre elles cependant peuvent atteindre 10 μ de diamètre (noyau 6,5 μ). Les granulations cytoplasmiques sont coalescentes, leur cytoplasme est entièrement coloré en bleu outremer par le Cleveland-Wolfe, en bleu violacé par le bleu Alcian PAS orange G, et en violet par la fuchsine paraldéhyde. Ces cellules, situées à l'origine dans la zone sagittale, se répartissent dans tout le tiers moyen de la *pars distalis*. Elles sont abondantes près de l'éminence médiane, et assez rares à la périphérie du lobe distal (2 ou 3 seulement sur des coupes très latérales). A la fin du stade C elles débordent vers l'avant du tiers moyen; on note alors leur présence au voisinage des acidophiles C (Fig. 18 b).

Stades D - E (Fig. 20).

Le stade D est caractérisé par l'apparition d'un deuxième type d'éléments basophiles. Ces cellules sont piriformes, leur noyau est rond et occupe toute la partie basale (hauteur de la cellule : 8,5 μ en moyenne, plus grande largeur : 6 μ, diamètre du noyau : 5 μ). Les granulations cytoplasmiques sont denses mais encore distinctes les unes des autres. Elles sont AF négatives et PAS positives. Elles prennent le bleu d'aniline, mais restent incolores avec le bleu Alcian. Ces cellules sont d'un violet franc après le Cleveland-Wolfe. Cette teinte violette n'est pas due à la superposition de granules bleus et de granules oranges, elle résulte de la juxtaposition de grains colorés individuellement en violet. Au bleu Alcian PAS orange G, elles sont roses, même après le passage à l'orange G. Ces cellules sont à ce stade peu nombreuses (4 à 5 par coupe), elles sont localisées dans le tiers moyen de la *pars distalis* au voisinage des basophiles A. Nous les appellerons *basophiles B*.

Aux stades D et E la prolifération des basophiles A se poursuit à l'intérieur des limites indiquées pour le stade C, la taille de ces cellules n'évolue pas de manière sensible.

C'est au stade E que les acidophiles A et B atteignent leur développement maximum. Les acidophiles A, toujours ordonnées en cordons palissadiques, sont très grandes : 25 $\mu \times 6\mu$ et très colorables. Cependant la forme de leur noyau est très modifiée par rapport à l'allure initiale. Ces noyaux, primitivement fusiformes (5 $\mu \times$ 15 μ), sont à ce stade tous ovoïdes (en moyenne 5,5 $\mu \times 9\mu$). Les acidophiles B sont extrêmement nombreuses dans le tiers moyen mais aussi dans le tiers antérieur. Leur colorabilité est maximum, leur taille reste inchangée. (Fig. 18 c).

Stade F. (Fig. 21 et 22)

Nous assistons à ce stade à une transformation morphologique de la *pars distalis* associée à une importante évolution cytologique. Nous avons déjà décrit le mouvement de bascule vers l'avant effectué par les lobes intermédiaire et nerveux. Il nous est difficile de savoir avec certitude si ce mouvement est provoqué par les variations cytologiques, ou si, inversement, ces variations ne sont que les conséquences du mouvement de bascule. A la lumière de certains résultats obtenus après traitement des têtards par le thiouracile (Ch. III - 2° partie) la première des 2 hypothèses semble la plus plausible.

La zone des basophiles A s'étend progressivement vers l'arrière de la *pars distalis*. Les basophiles A, en se développant à l'intérieur du tiers postérieur, semblent soulever l'îlot massif des acidophiles A en le faisant pivoter, mouvement comparable à celui effectué par le lobe intermédiaire. (Fig. 18 d). La taille des basophiles atteint son maximum, 12 μ de diamètre pour les plus grandes (noyau : 6,5 μ), leur cytoplasme se colore en bleu très vif ou en bleu violacé intense avec les deux techniques utilisées habituellement.

Les basophiles B ne changent ni de forme ni de taille, elles sont cependant plus abondantes, mais toujours situées dans le tiers moyen.

Les acidophiles A, grandes cellules cylindriques au stade E, subissent une transformation morphologique très importante. Toutefois, le plus antérieur des trois cordons palissadiques est moins affecté par cette évolution que les deux autres. Les éléments des cordons moyen et postérieur deviennent ovoïdes, leur taille diminue : en moyenne 12 $\mu \times$ 7,5 μ (noyau : 5 $\mu \times$ 3,5 μ). La disposition si caractéristique de ces cellules disparait. Elles se couchent les unes sur les autres et semblent effectuer un glissement vers l'avant et vers le haut pour venir se tasser sur la face dorsale de la *pars distalis*, au niveau du lobe intermédiaire. Leur cytoplasme ne se dégranule pas, leur affinité pour l'érythrosine et l'orange G reste inchangée.

Les acidophiles B ne changent ni de forme ni de localisation, cependant on observe une très forte diminution de leurs granules intracytoplasmiques, s'accompagnant parfois d'une perte totale de colorabilité.

Pars distalis d'*Alytes obstetricans* larvaire.

FIG. 19 - Stade C.

Bleu alcian à pH : 0,2, PAS orange G. × 1222. Nombreuses acidophiles A et B (jaune orangé). Les basophiles A (bleu violacé) sont relativement nombreuses mais leur cytoplasme est encore peu développé.

FIG. 20 - Stade D.

Cleveland-Wolfe. × 1222. Apparition des basophiles B : 2 cellules violettes en dessous du massif rouge orangé des acidophiles A (en haut à gauche). Basophiles A, bleu outremer (faible densité des grains intracytoplasmiques) voisinant avec les acidophiles B, rouge orangé, aux formes variées.

FIG. 21 - Stade F.

Cleveland-Wolfe. × 1222. Régions moyenne et postérieure. Basophiles A (bleu outremer) de grande taille, intensément colorées. Acidophiles A et B rouge orangé.

FIG. 22 - Stade F. (même coupe que Fig. 21).

Cleveland-Wolfe. × 1222. Région antérieure. Cellules oranges de grande taille: acidophiles C; noter la différence de teinte avec les acidophiles B (en haut et à gauche) et avec les acidophiles A (Fig. 21). Quelques basophiles A, bleu outremer, hypercolorées.

ac. A : acidophiles A - bas. A : basophiles A
ac. B : " B - bas. B : " B
ac. C : " C -

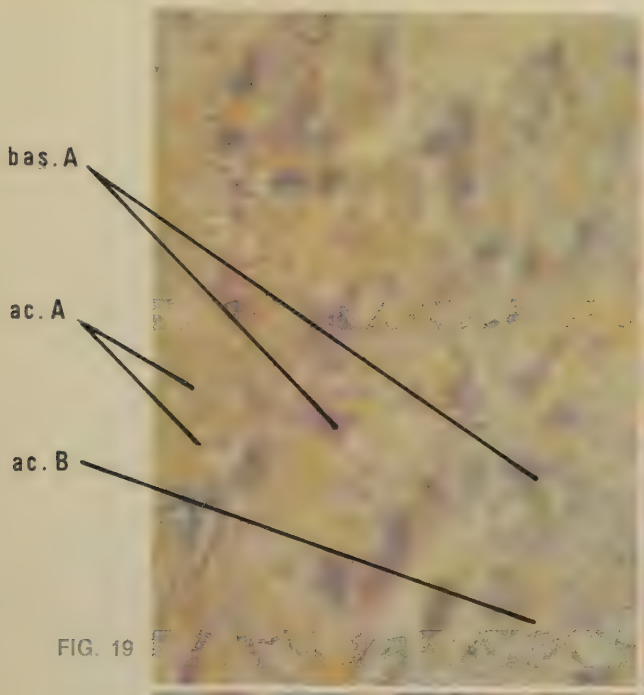


FIG. 19

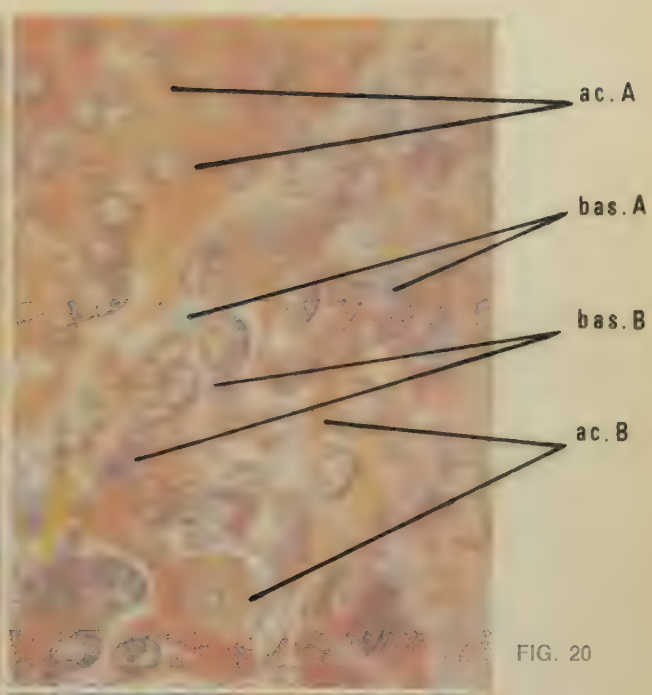


FIG. 20

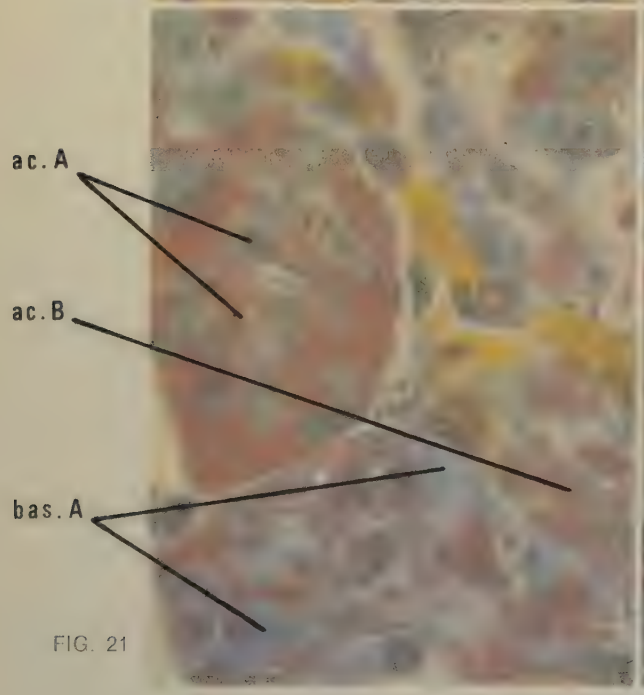


FIG. 21

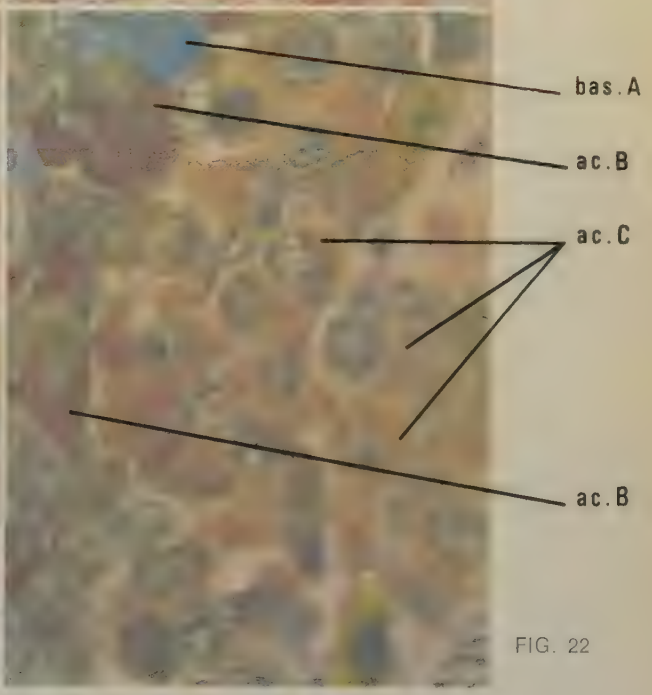


FIG. 22

Pars distalis d'*Alytes obstetricans* larvaire.

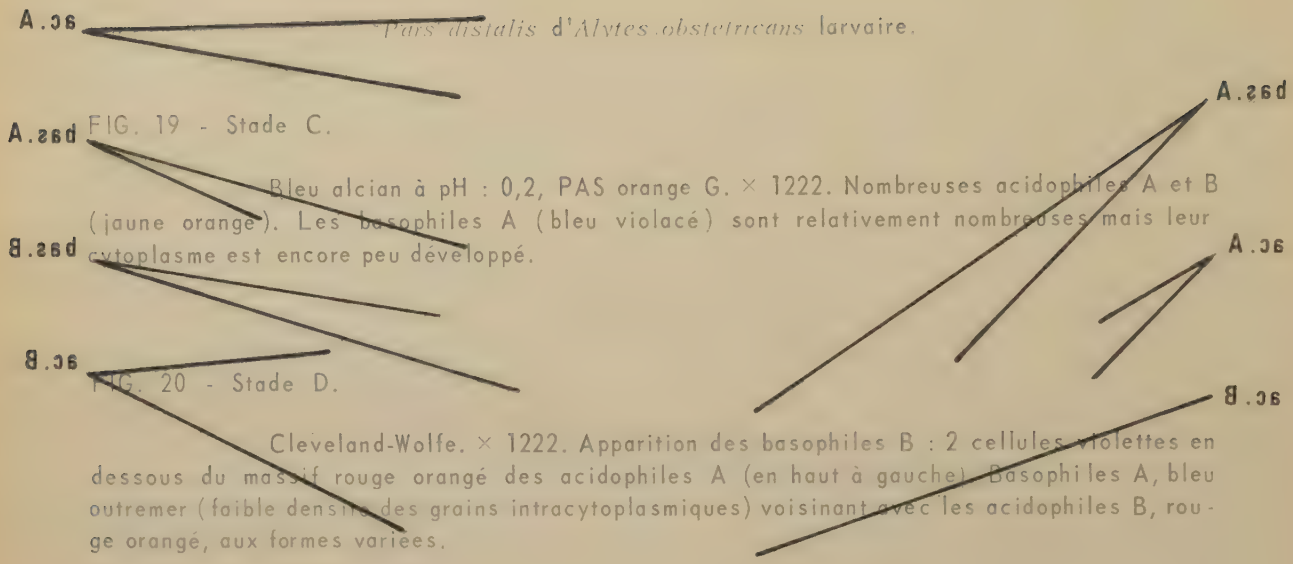


FIG. 19 - Stade C.

Bleu alcian à pH : 0,2, PAS orange G. × 1222. Nombreuses acidophiles A et B (jaune orange). Les basophiles A (bleu violacé) sont relativement nombreuses mais leur cytoplasme est encore peu développé.

FIG. 20 - Stade D.

Cleveland-Wolfe. × 1222. Apparition des basophiles B : 2 cellules violettes en dessous du massif rouge orangé des acidophiles A (en haut à gauche). Basophiles A, bleu outremer (faible densité des grains intracytoplasmiques) voisinant avec les acidophiles B, rouge orangé, aux formes variées.

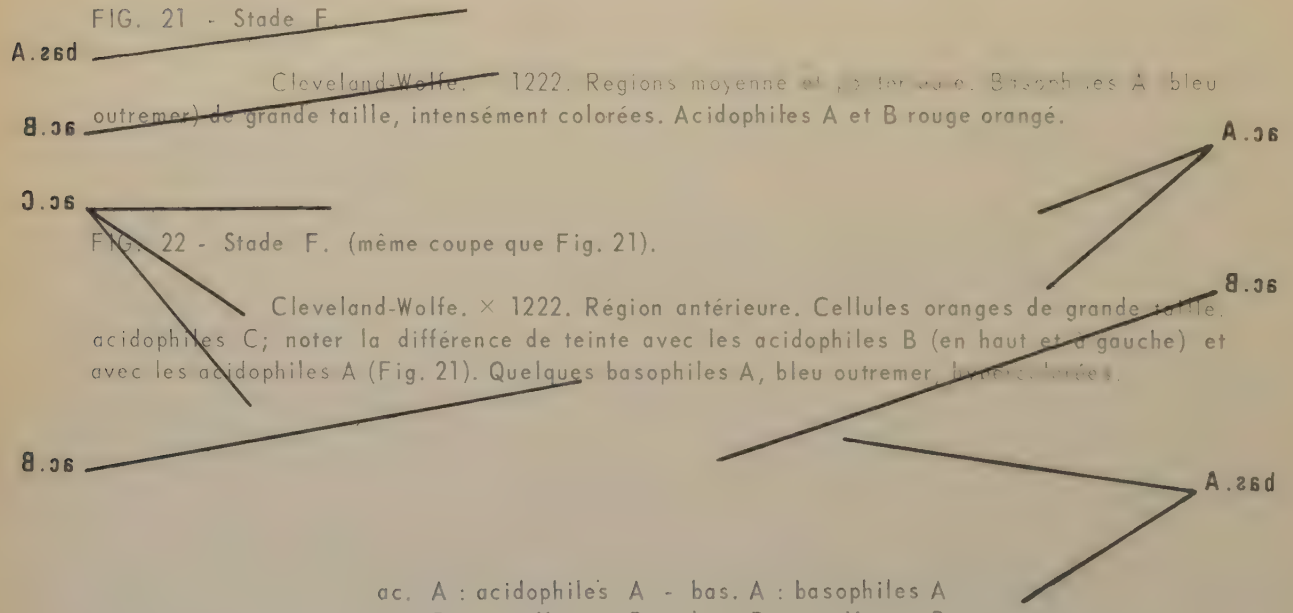


FIG. 21 - Stade F.

Cleveland-Wolfe. × 1222. Régions moyenne et postérieure. Basophiles A bleu outremer) de grande taille, intensément colorées. Acidophiles A et B rouge orangé.

FIG. 22 - Stade F. (même coupe que Fig. 21).

Cleveland-Wolfe. × 1222. Région antérieure. Cellules oranges de grande taille, acidophiles C; noter la différence de teinte avec les acidophiles B (en haut et à gauche) et avec les acidophiles A (Fig. 21). Quelques basophiles A, bleu outremer, bien individualisés.

ac. A : acidophiles A - bas. A : basophiles A
ac. B : " B - bas. B : " B
ac. C : " C -

FIG. 19

FIG. 20

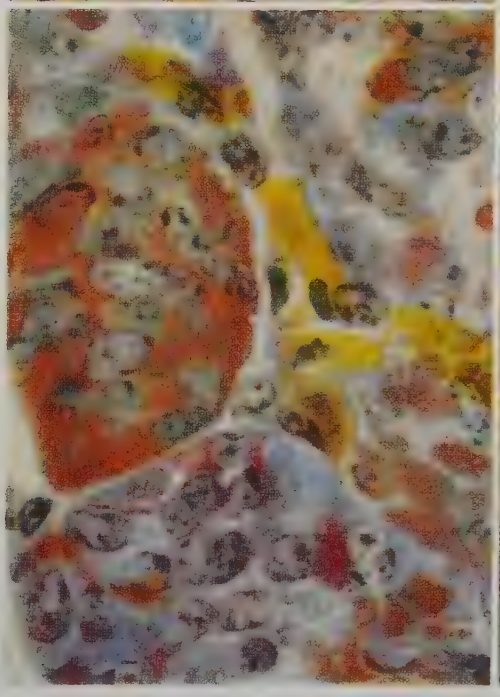


FIG. 21

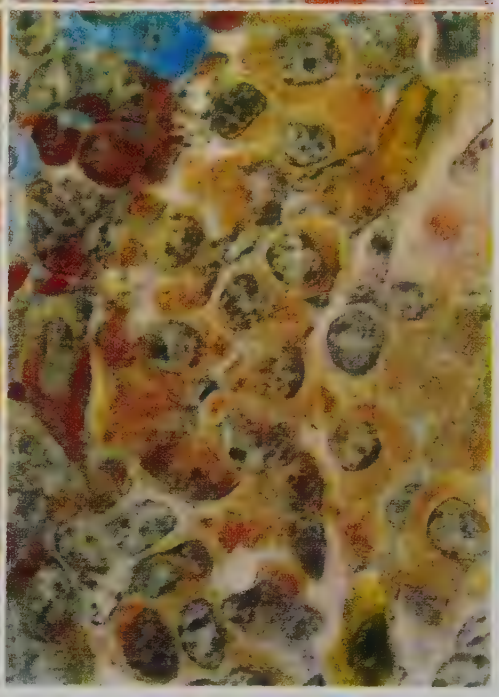


FIG. 22

Contrairement aux autres cellules séreuses, les acidophiles C conservent leur forme et ne se dégranulent pas. Leur nombre et leur taille augmentent : diamètre cellulaire 15 μ, diamètre nucléaire 10 μ leur cytoplasme demeure très colorable.

- Stade G

Au stade G, stade de la régression caudale, les acidophiles A du premier cordon subissent des modifications comparables à celles décrites précédemment pour les cellules des cordons moyen et postérieur. On n'enregistre aucune évolution des deux autres types d'acidophiles.

Les basophiles A, qui avaient atteint au stade F leur développement maximum, perdent une partie de leurs grains intracytoplasmiques. La dégranulation est loin d'être totale, les cytoplasmes, quoique plus pâles, sont toujours colorables par le bleu d'aniline, le bleu Alcian et le PAS. Quelques cellules cependant restent fortement colorées.

Nous n'avons relevé à ce stade aucun changement notable du nombre et de la taille des basophiles B.

- Une semaine après la métamorphose.

L'aspect de la *pars distalis* est très voisin de celui décrit pour le stade G. Toutefois, le cytoplasme des basophiles A redevient plus dense, les granulations étant probablement en train de se reformer. Les basophiles B sont nombreuses, elles colonisent tout le tiers moyen.

b) Essai d'interprétation.

Analyser et comparer tous les résultats obtenus sur la cytologie de la *pars distalis* des Amphibiens adultes serait certes d'un grand intérêt mais déborderait le cadre de notre travail. Nous nous contenterons de résumer brièvement les principales publications de ces dix dernières années portant sur différentes espèces d'Urodèles et d'Anoures adultes. (Tableau 2). Cette étude, bien que limitée dans le temps, est très largement suffisante pour la connaissance des différents types cellulaires de la *pars distalis* et de leur fonction.

Parmi ces travaux, qui sont réalisés avec de nouvelles techniques histochimiques et histophysiologiques et qui utilisent une nomenclature rationnelle, les uns sont originaux, les autres reprennent toutes les recherches antérieures.

Les différents résultats, obtenus tant chez les Urodèles que chez les Anoures, concordent d'une façon remarquable, surtout en ce qui concerne les cellules basophiles (VAN OORDT - 1968). Trois types sont très généralement reconnus :

1°) Des petites cellules colorées en bleu par le Cleveland-Wolfe et en bleu plus ou moins violacé par le bleu Alcian PAS orange G, ce sont les cellules δ ou thyréotropes.

2°) Des grandes cellules cylindriques possédant à la fois des granules cyanophiles (Bleu Aniline, Bleu Alcian et PAS positifs) et des granules orangeophiles, ce sont les cellules β ou gonadotropes FSH.

3°) Des cellules γ ou gonadotropes ICSH, colorables en violet par le Cleveland-Wolfe et en rouge brique après bleu Alcian PAS orange G. Pour deux auteurs seulement (VAN KEMENADE et QUATTRINI) un type de cellules basophiles serait susceptible de produire ACTH.

Quant aux cellules acidophiles, les opinions sont loin d'être unanimes : les résultats sont variables et les fonctions hypothétiques. Deux types cellulaires à affinités tinctoriales voisines sont le plus souvent décrits. L'un sécrèterait l'hormone de croissance, l'autre l'hormone corticotrope (ou peut-être la prolactine).

Espèces étudiées Auteurs	Types cellulaires. Réactions tinctoriales Fonctions.					
	Acidophiles ou à granulations protidiques.			Basophiles ou à granulations glycoprotidiques		
Triturus marmoratus DOERR-SCHOTT 1965	Type 1 orange au CW Fonction ?	Type 2 rouge par érythrosine. Fonction ? Plus un type chromophobe			Type 1 2 catégories de granulations - PAS, AF, BA + - PAS, or. G + Fonction ?	Type 2 violet au CW PAS + Fonction ?
Triturus cristatus carnifex MAZZI, PEYROT *et al.*- 1956	2° type orange au CW STH ou Prolactine ?	1° type orange pale au CW ACTH ?		1° type Bleu au CW AF + légèrement PAS, BA +, TSH	2° type Bleu foncé avec grains acido. au CW FSH	3° type violet au CW rouge au BA-PAS ICSH
Salamandra atra MAZZI, PEYROT *et al.*- 1966	d°	d°		d°	d°	d°
Salamandra salamandra taeniata JOLY - 1959	d°	d°		d°	d°	d°
Pleurodeles Waltlii PASTEELS (J.L.) 1960	α rouge orangé au CW STH et peut-être ACTH	érythrosinophile rouge mauve au CW Fonction ?		THYROTROPE bleu au CW bleu au BA-PAS TSH	β lilas au CW violet au BA-PAS FSH	γ violet au CW rouge au BA-PAS ICSH
Rana temporaria Van OORDT - 1963 Van OORDT, Van DONGEN et LOFTS 1968	type 1 grande cylindr. orangeoph. et érythrosinophile Hormone de crois. Nature ?	type 2 petite brun orange Hormone de croiss. Nature ?		type 1 Fortement PAS et BA + TSH	type 2 Granulations bleues et oranges FSH	type 3 PAS or. G, érythr. +, BA - ICSH
Rana temporaria Van KEMENADE et Van DONGEN - 1967						type 3 ACTH ?

Rana esculenta DUPONT et REY - 1967 DUPONT - 1967	∝ classique STH	∝ spéciale (même affinité tinctoriale) ACTH				
Rana esculenta QUATTRINI - 1960	Ce sont des basophiles qui produisent A. C. T. H.					
Bufo vulgaris DOERR - SCHOTT 1965	type 2 orange au CW orange au BA - PAS or. G Fonction ?	type 1 rouge au CW orange au BA - PAS or. G. Fonction ?		type 3 bleu au CW bleu au BA - PAS or. G Fonction ?	type 1 amarante au CW bleu au BA-PAS or. G Fonction ?	type 2 mauve au CW magenta au BA-PAS or. G Fonction ?
Bufo bufo Van DONGEN, JØRGENSEN *et al.*- 1966	orangeophil Fonction ?	carminophil orangeophil et érythrosinophil Fonction ?		small basophil bleu au CW TSH	globular basophil granules bleus et gr. oranges au CW FSH (Zuber-Vogeli 1953)	violet cells violet au CW rouge brique au BA-PAS or. G ICSH (Zuber-Vogeli 1953)
	Fonction ACTH certaine mais ne peuvent dire où.					
Bufo bufo GUARDABASSI et GROSSO - 1959	STH et ACTH produits par deux types d'acidophiles distincts					
Pelobates cultripes REYREL 1967	Acidoph. I orange STH	Acidoph. II rouge orangé au CW ACTH ?	Acidoph. III brun rouge au tétrachrome Herlant Prolactine ?	Baso. I bleu au BA-PAS or. G bleu au tétra. ch. Herlant TSH	Baso. II Certains granules acidophiles (orange FSH	Baso. III Rouge au BA-PAS or. G ICSH
Xenopus laevis KERR - 1965	Acidoph. I Grande taille rouge orangé STH		Acidoph. II Petite taille rouge orangé Prolactine ?	Baso. I bleu foncé au bleu Al PAS or. G TSH	Baso. II pourpre au bleu Al PAS or. G FSH ?	Baso. III rouge brique au bleu Al PAS or. G ICSH ?
Nectophrynoïdes occidentalis ZUBER-VOGELI et HERLANT - 1964 ZUBER-VOGELI 1966	Orangeophile grande taille STH		Erythrosinophile rose au CW Fonction ?	Thyréotrope bleu au CW bleu au BA-PAS or. G TSH	Gonadotrope I bleu + granules orangeophiles FSH ?	Gonadotrope II mauve au CW rouge brique au BA-PAS or. G ICSH ?

Tableau 2.

Abréviations :
CW . Cleveland-Wolfe.
AF : Fuchsine - paraldéhyde.
BA : Bleu Alcian.

DUPONT et REY ont recherché systématiquement les cellules ACTH chez *Rana esculenta*. Ils mettent en évidence dans la région antérieure de la *pars distalis* des cellules ∝ particulières, réagissant aux injections de Métopirone ou aux surrénalectomies. Ces cellules, sauf rares exceptions, se colorent de la même manière que les autres cellules ∝ . Seuls parmi les différents travaux, ceux de REYREL font mention de trois types tinctoriaux distincts de cellules acidophiles. Malheureusement, ses observations sont uniquement d'ordre histologique, et ce n'est que par analogie avec les résultats obtenus chez les Mammifères qu'elle associe à chaque type une fonction possible : STH, ACTH, Prolactine.

L'hypophyse des Amphibiens larvaires a été beaucoup moins étudiée que celle des adultes. En 1963, Da LAGE, dans une revue bibliographique des années 1940 à 1963 ne cite que 21 publications concernant l'adénohypophyse larvaire, sur un total de 124 relatives aux Amphibiens. Sur ces 21, bien peu s'avèraient être des études complètes et détaillées du développement et de la différenciation cellulaire de la *pars distalis*.

CORDIER - 1953 et PASTEELS J.L. - 1957 ont observé cette différenciation chez la larve de *Pleurodeles Waltlii*. Leurs observations concordent en tout point. Les premières cellules chromophiles apparaissent un mois après la naissance. Elles sont Bleu d'aniline, Bleu Alcian et PAS positives. Ce sont les cellules à TSH. Quelques jours plus tard, des éléments érythrosinophiles + orangeophiles se différencient (cellules alpha à fonction non précisée). Ces deux catégories de cellules présentent une dégranulation importante durant le«climax». Les autres éléments chromophiles ne sont visibles que plusieurs mois après la métamorphose.

Chez les têtards de *Rana temporaria*, REBEL et MARESCAUX - 1960, n'identifient que très tardivement (par la fuchsine paraldéhyde) les cellules thyréotropes : à la sortie des pattes antérieures. DOERR SCHOTT - 1967 décrit, au microscope électronique, 3 types cellulaires à granulations différentes.

Chez *Xenopus laevis* larvaire, KERR - 1965 décrit 3 types chromophiles. Au stade 48 mm apparaissent simultanément les cellules thyréotropes centrales et les cellules acidophiles rostrales et caudales. A ce stade, les thyréotropes (déjà décrites par CORDIER et HERLANT - 1957) sont pauvres en granules Bleu Alcian, PAS et AF positifs. Au stade 58 mm, le cytoplasme devient très dense et ne présente pas, jusqu'à la métamorphose, de dégranulation bien marquée. Les acidophiles sont de formes variées mais se colorent toutes en rouge orangé. Elles appartiennent à la même catégorie. Leur nombre et leur densité cytoplasmique augmentent jusqu'au stade 51. Entre les stades 60 mm et 63 mm, ces cellules s'arrondissent, deviennent plus petites et se dégranulent en partie. Au stade 52 mm, apparition d'un deuxième type basophile : cellules rouge brique après bleu Alcian PAS orange G. Ce sont des gonadotropes ICSH. Les gonadotropes FSH ne se différencient que 6 mois après la métamorphose.

Van OORDT - 1966 a étudié le développement de la *pars distalis* des têtards de *Bufo bufo*. Les acidophiles apparaissent les premières (fin de la prémétamorphose). Elles sont rouge orangé et ne constituent qu'une seule catégorie. Certaines sont situées très en avant, au sein d'un îlot chromophile. Juste avant le «climax», le changement de forme de la *pars distalis* implique un mouvement des acidophiles vers la région dorsale, mouvement qui s'accompagne d'un tassement cellulaire et d'une réduction de la taille des cytoplasmes et des noyaux. Les premières basophiles TSH sont visibles au début de la prométamorphose, elles sont bleu Alcian et AF positives. Elles se développent dans la région centrale et commencent a se dégranuler avant le «climax». Les gonadotropes ICSH («violet cells») apparaissent de 4 à 12 jours après la métamorphose.

La *pars distalis* du têtard de *Pelobates cultripes*, (REYREL - 1967), renferme à la métamorphose 4 types chromophiles distincts. Les orangeophiles apparaissent au stade 28 mm, elles sont postérieures et organisées en cordons glandulaires. Au stade 40 mm, d'autres orangeophiles se différencient dans les régions moyenne et antérieure. Toutes les cellules acidophiles se colorent de la même manière et constituent

probablement un type unique. Elles subissent une dégranulation pendant le« climax». Les cellules thyréotropes (basophiles a) sont visibles au stade 28 mm en même temps que les premières acidophiles. Elles sont bleu Alcian et PAS positives. Pendant le« climax», elles sont fortement dégranulées. Au stade 40 mm les basophiles b (gonadotropes ICSH), colorées en rouge après le bleu Alcian PAS orange G, font leur apparition dans la région centrale, au voisinage de l'éminence médiane. Pendant le« climax» elles prolifèrent et envahissent le centre de la *pars distalis*. Enfin, lors de la poussée des pattes postérieures, on peut distinguer une troisième catégorie d'éléments basophiles : les basophiles c (gonadotropes FSH), caractérisées par la présence de granules acidophiles. Pendant le« climax» ces basophiles se développent et colonisent la région antérieure.

A la lumière de ces résultats, obtenus tant chez les adultes que chez les larves d'espèces différentes, nous pouvons essayer d'attribuer une fonction déterminée aux cinq types chromophiles que nous avons mis en évidence dans la *pars distalis* du têtard d'Alyte.

Les basophiles A sont surtout visibles au stade B_3, elles sont nombreuses aux stades D et E et très abondantes au stade F. Au stade G, elles subissent une forte dégranulation, certainement liée à une hyperactivité momentanée. Antérieurement nous avions vu (Ch. II - 2° partie) que la thyroïde présentait des signes évidents d'activité à partir du stade B_3, que cette activité ne cessait de croître jusqu'au stade F, et qu'au stade G enfin les vésicules thyroïdiennes se vidaient brusquement de leur contenu. Ces basophiles A ont exactement les mêmes affinités tinctoriales que les différentes cellules thyréotropes décrites dans les publications analysées. D'autre part, le blocage du métabolisme thyroidien par le thiouracile (Ch. III - 2° partie) et l'ablation chirurgicale de l'hypothalamus (Ch. IV) qui empêchent la métamorphose des têtards, entraînent des modifications importantes du nombre et de la taille des basophiles A. On peut donc, avec certitude, attribuer à ces cellules la fonction thyréotrope : les basophiles A sont les cellules à TSH.

L'extension de la zone des cellules à TSH à partir du stade E est en partie responsable des changements morphologiques de la *pars distalis* au stade F. (Constatation identique de Van OORDT - 1966 - chez le têtard de *Bufo bufo*).

Les basophiles B, en raison de leurs caractères tinctoriaux très particuliers, sont certainement les cellules gonadotropes γ ou cellules à ICSH. Ces caractères sont remarquablement identiques chez les adultes des différentes espèces étudiées : teinte violette au Cleveland-Wolfe et rouge ou rouge brique au Bleu Alcian PAS orange G. De telles cellules ont été décrites chez les têtards de Xénope (KERR - 1965) et de Pélobate (REYREL - 1967). Chez le crapaud commun, elles apparaissent quelques jours après la métamorphose. DISCLOS a étudié (1964) le retentissement de l'hypophysectomie sur la gamétogenèse du têtard d'Alytes; ses résultats semblent confirmer que la *pars distalis* est dépourvue d'éléments gonadotropes FSH mais qu'elle renferme probablement des cellules à ICSH. Dans l'hypophyse d'*Alytes* adulte nous avons observé, en plus des éléments gonadotropes ICSH typiques, un grand nombre de cellules cylindriques, de grande taille, à granulations mixtes : granulations cyanophiles colorées en bleu par le bleu d'aniline et granulations orangeophiles. Ces éléments sont les gonadotropes FSH. Nous n'avons jamais rencontré de cellules semblables chez le têtard.

Pour les différents types d'acidophiles l'interprétation se révèle beaucoup plus délicate.

Les acidophiles A qui constituent un important massif dans le tiers postérieur de la *pars distalis*, sont les seules acidophiles qui se colorent en noir par l'hématoxyline au plomb (Fig. 23 et 24). Ce fait mérite de retenir notre attention. Dans la *pars distalis* des Téléostéens, OLIVEREAU - 1964 - 1965, a reconnu la nature corticotrope des éléments colorables en noir par cette technique. Quand on bloque le métabolisme de l'interrénale du têtard d'Alyte (Ch. V) par la Métopirone, l'aspect des acidophiles A est modifié.

Afin de vérifier si ces modifications cytologiques étaient réellement liées au blocage de l'interrénale, nous avons injecté de la Métopirone à trois têtards de stade E (stade où les acidophiles A sont les plus grandes). Nous avons fait 3 injections quotidiennes à la dose de 0,4 mg dans 0,1 cm3 de solution isotonique de chlorure de sodium (OLIVEREAU injectait 10 mg à des anguilles de 50 g). Les animaux ont été fixés 12 heures après la dernière injection en même temps que 3 témoins. Chez les trois animaux traités on observe une dégranulation importante de la majorité des cellules du plus antérieur des trois cordons palissadiques. A l'hématoxyline au plomb, le cytoplasme de ces cellules est gris violacé clair (Fig. 25). Les cordons moyen et postérieur ne présentent pas de réaction apparente aux injections de Métopirone, leurs cellules sont très sombres comme chez les têtards normaux. Le phénomène de dégranulation peut être également mis en évidence par le Cleveland-Wolfe. Le cytoplasme de ces cellules, habituellement dense et rouge orangé, devient plus clair et n'est plus coloré par l'érythrosine.

Chez l'anguille, OLIVEREAU 1965 injectait de la Métopirone pendant 21 jours. La quantité des cellules dégranulées s'élevait progressivement. Après la 4ème injection, seules les cellules périphériques du massif corticotrope étaient dégranulées. La dégranulation de toutes les cellules à ACTH ne s'observait qu'à partir du 15ème jour. Chez le têtard d'Alyte, après la 3ème injection, seules les cellules du 1er cordon sont affectées. Malheureusement nous n'avons pas poursuivi l'expérience au-delà de trois jours c'est pourquoi nous ne pouvons savoir si la dégranulation se serait manifestée ou non dans toutes les acidophiles A. Nous ne manquerons pas de reprendre cette expérience sur une plus grande échelle.

Les différents auteurs qui, ont étudié la *pars distalis* des Amphibiens ont, sur les cellules corticotropes, des opinions souvent diamétralement opposées. (Tableau 2). Pour QUATTRINI, VAN KEMENADE et Van DONGEN les corticotropes seraient des cellules basophiles. Les autres pensent que ce sont des acidophiles, mais seuls DUPONT et REY - 1967 - ont pu affirmer qu'un type particulier d'acidophiles était vraiment le type ACTH, Chez les Amphibiens larvaires personne à notre connaissance, n'a signalé la présence de cellules ACTH.

Les acidophiles A ont certainement une nature chimique différente de celle des autres acidophiles puisqu'elles seules se colorent par l'hématoxyline au plomb et réagissent à un blocage chimique du fonctionnement surrénalien. D'autre part, l'hypophysectomie entraînant une atrophie de l'intérrénale (DISCLOS), il est évident que la *pars distalis* du têtard a une action corticotrope. Il est donc possible que les acidophiles A (ou au moins un certain nombre) soient des cellules à ACTH. Mais, en raison de l'importance volumétrique du massif qu'elles constituent et de la précocité de leur différenciation, il n'est pas exclu que certaines d'entre elles aient une action somatotrope.

Les acidophiles B sont colorées en rouge orangé au Cleveland-Wolfe, leur quantité ne cesse de s'accroître jusqu'au «climax», période à laquelle elles subissent une forte dégranulation.

Ces caractères sont identiques à ceux des cellules ∝ décrites chez les larves de Pleurodèles, les têtards de Xénopes de Pélobates et de crapauds communs. Les acidophiles B sont très probablement des cellules somatotropes. Nous ne pouvons préjuger de la nature de leur sécrétion. Est-ce la STH classique, la Prolactine ou une hormone de nature chimique voisine ?

Les acidophiles C ont une forme et une localisation spéciales. Leur taille et leur nombre augmentent progressivement durant toute la vie larvaire. L'aspect de leur cytoplasme n'est pas modifié pendant le«climax». Leur affinité plus faible pour l'érythrosine les différencie des autres acidophiles. Il nous est actuellement impossible de préciser leur fonction. Leur étude histophysiologique est à reprendre à l'aide notamment d'injections de Prolactine ou de STH.

En résumé, la *pars distalis* du têtard d'*Alytes* est composée de cellules thyréotropes différenciées précocement, de cellules gonadotropes ICSH qui apparaissent au début de la prométamorphose, enfin de cellules acidophiles somatotropes et peut-être corticotropes.

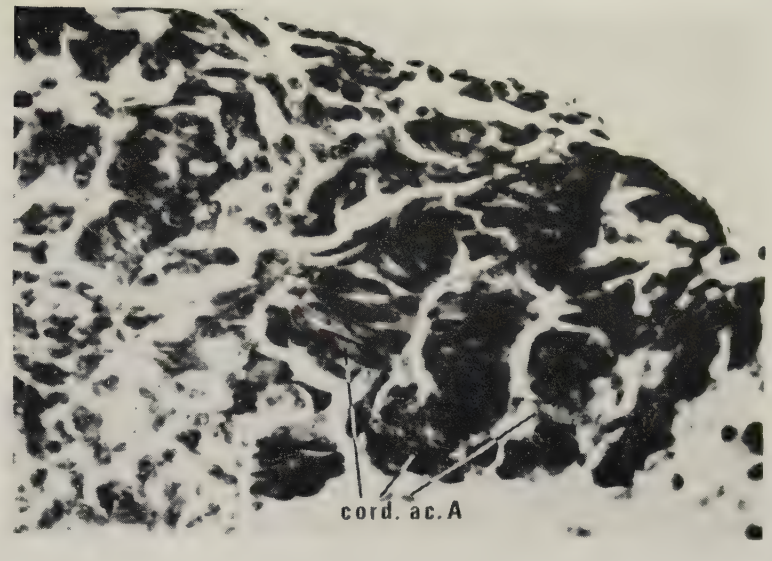


FIG. 23

PARS DISTALIS DE TETARD AU STADE E. x 390.

Hématoxyline au plomb. Seul le cytoplasme des acidophiles A (trois cordons) est coloré en noir (cord. ac.A).

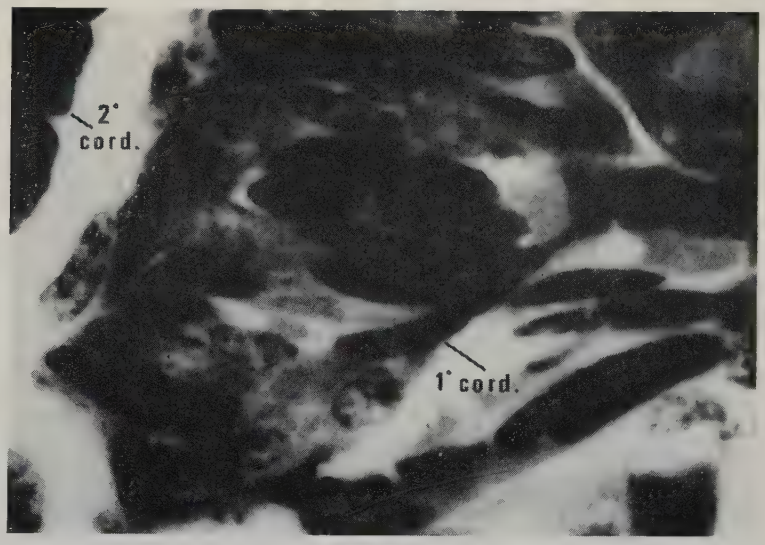


FIG. 24

PARS DISTALIS DE TETARD TEMOIN AU STADE E. x 1640.

Hématoxyline au plomb. Acidophiles A du 1er cordon colorées en noir.

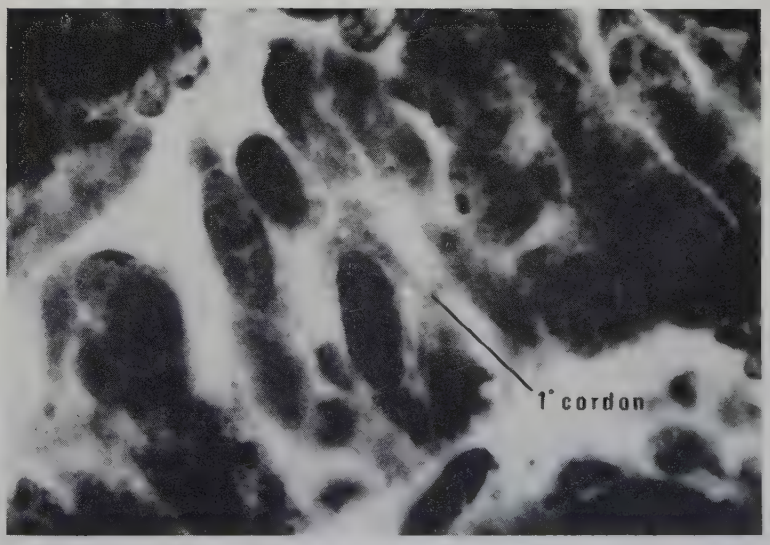


FIG. 25

PARS DISTALIS DE TETARD AU STADE E AYANT REÇU TROIS INJECTIONS DE METOPIRONE. x 1640.

Hématoxyline au plomb. Dégranulation du cytoplasme des acidophiles A du 1er cordon.

CHAPITRE III

ETUDE DES ROLES RESPECTIFS DE L'HYPOPHYSE ET DE LA THYROIDE DANS LA MORPHOGENESE ET LA CROISSANCE DU TETARD.

Dès 1912, GUDERNATSCH avait remarqué que des têtards nourris de thyroïde de mouton se métamorphosaient précocement. Quatre années plus tard, ces constatations étaient confirmées d'une manière remarquable par les travaux de SMITH, ALLEN et HOSKINS. En pratiquant l'ablation des ébauches thyroïdienne et hypophysaire sur des embryons d'Anoures, ces auteurs mettaient en évidence le rôle capital joué par la thyroïde dans la morphogenèse des larves d'Amphibiens. Ils démontraient également que le développement de la thyroïde est étroitement lié à celui de l'hypophyse. La thyroïdectomie, et l'hypophysectomie qui entraîne une atrophie thyroïdienne, empêchent toutes deux la métamorphose.

La croissance des têtards hypophysectomisés étant considérablement ralentie, SMITH et ALLEN concluaient que l'hypophyse était directement responsable de la croissance des Amphibiens larvaires. Cette opinion tout à fait en accord avec les résultats obtenus ultérieurement chez les autres Vertébrés, est depuis lors classiquement admise.

Dans le cadre de notre étude du déterminisme de la croissance et de la morphogenèse des têtards d'*Alytes*, il était naturel que nous cherchions à pratiquer sur ces animaux des hypophysectomies et des thyroïdectomies. Ces opérations n'ont pu être réalisées chez l'embryon. En effet, les oeufs d'*Alytes* ne sont pas abandonnés dans l'eau comme cela se produit chez la plupart des Amphibiens, ils sont portés par les crapauds mâles (animaux terrestres) et simplement humectés quelques minutes toutes les 24 heures. Ce régime très particulier rendait problématique la survie des embryons sortis de leur thèque protectrice. D'autre part, les *Alytes* sont des animaux nocturnes, la journée ils restent tapis dans des caches obscures: d'où la difficulté de collecter, en un temps très court, une quantité importante d'oeufs. Nous avons donc été contraint d'opérer les animaux après l'éclosion.

Les hypophysectomies ont été réalisées grâce à une méthode originale. Pour des raisons anatomiques, les thyroïdectomies se sont avérées impossibles. Nous les avons remplacées par des blocages chimiques du métabolisme thyroïdien et par des destructions de la thyroïde à l'aide d'iode radioactif. Dans un certain nombre d'expériences, nous avons associé des hypophysectomies aux blocages ou destructions de la thyroïde.

Première Partie : HYPOPHYSECTOMIES. LE ROLE DE L'HYPOPHYSE

Chez les Amphibiens adultes l'hypophysectomie peut être aisément pratiquée en perçant le plafond buccal, la bouche de l'animal étant maintenue largement ouverte. Cette méthode classique est inapplicable aux larves d'Anoures du fait de l'étroitesse de leur orifice buccal. En raison de cette particularité anatomique, l'ablation de l'hypophyse n'a jamais été, à notre connaissance, pratiquée chez le têtard.

Pour opérer le têtard d'*Ilytes* il nous fallait, soit fendre largement les articulations des mâchoires, ce qui aurait entraîné ultérieurement des troubles graves de l'alimentation, soit trouver une nouvelle voie d'accès. Au cours d'études antérieures (REMY - 1959), et en pratiquant dès 1961 de nombreuses diencéphalectomies nous avions pu constater, d'une part que l'encéphale n'était pas plaqué directement contre les parois latérales de la boite crânienne, d'autre part que les têtards supportaient très bien le choc opératoire, la cicatrisation du plafond crânien et de la peau susjacente étant très rapide. Nous avons alors pensé qu'il serait peut-être possible afin d'extraire l'hypophyse, de la saisir en glissant les pointes de pinces fines entre l'encéphale et la paroi latérale du crâne. Après quelques tâtonnements, nous sommes parvenu très vite à un résultat positif. Cette méthode a un double intérêt : elle permet de réaliser l'hypophysectomie chez des animaux inopérables à l'état embryonnaire, et elle peut se pratiquer à n'importe quelle époque de la vie larvaire, ce qui rend possible la détermination des différentes phases d'activité de la glande. Chez le jeune têtard l'opération est relativement aisée (y compris les têtards naissants dont l'hypophyse est déjà bien individualisée), chez les têtards de stade E, F et G elle est plus délicate car l'espace périencéphalique est réduit, et les sacs endolymphatiques crayeux très développés.

I. Mortalité post-opératoire. Pigmentation et comportement des têtards hypophysectomisés.

Dans nos premières séries d'opérations la mortalité post-opératoire était d'environ 10%, en raison de la forte hémorragie provoquée chez certains animaux. Ultérieurement nous avons réussi à supprimer presque totalement cette mortalité en excluant de chaque lot les 3 ou 4 premiers opérés et les animaux pour lesquels les deux premières tentatives d'extirpation de l'hypophyse s'étaient révélées infructueuses. Nous avons dû, pour opérer dans les conditions les plus favorables, éviter la forte chaleur et le temps orageux. Avec la méthode d'ALLEN et SMITH, 30% des opérés ne peuvent survivre par suite de malformations buccales (75 % pour certains expérimentateurs, BAGNARA - 1957).

Vingt-quatre heures après l'opération, les têtards hypophysectomisés commencent à pâlir. Leurs téguments s'éclaircissent progressivement durant une dizaine de jours. Les animaux ont alors une teinte blanc doré très caractéristique, comparable à celle des opérés d'ALLEN et SMITH. Cette dépigmentation est bien entendu liée à l'extirpation de la *pars intermedia*. Les mélanophores s'estompent complètement, à l'exception de la partie caudale où quelques dizaines d'entre eux restent bien développés durant toute la vie du têtard. (Observations analogues de BAGNARA - 1957 - chez le têtard de Xénope hypophysectomisé à l'état embryonnaire). Très souvent, une tache noire persiste sur le crâne, au niveau de la cicatrice (Fig. 26).

Le comportement des animaux hypophyséoprives ne semble nullement perturbé. Ils recommencent à s'alimenter le lendemain de l'opération et conservent pendant fort longtemps un appétit remarquable. Nous avons pu constater que les animaux qui ont une survie très longue s'alimentent beaucoup moins au-delà de la troisième année. Les hypophyséoprives sont très vivaces, il leur arrive très fréquemment de sauter hors des cristallisoirs si l'on néglige de recouvrir ces derniers. Ils supportent très bien les différentes manipulations pour mensurations, pesées, etc... et les anesthésies indispensables pour photographies et piqûres. Toutefois, ils sont plus sensibles que les têtards normaux à la forte chaleur et aux altérations de l'eau des cristallisoirs dûes à un excès de salade.

II. Action de l'hypophysectomie sur la morphogenèse.

A) *Hypophysectomies à différents stades. Longévité des opérés.*

Nous avons hypophysectomisé des têtards d'*Alytes* à tous les stades de la vie larvaire. Nous rapporterons ici le résultat de nos premières expériences, car les animaux n'ont pas servi à des examens histologiques systématiques et ont pu avoir, dans quelques cas, une survie très longue.

1°) Opérations durant la prémétamorphose et la prométamorphose.

a) - 25 têtards de stade B_1 hypophysectomisés le 18.7.63.
- 10 têtards de stade B_1 ayant subi un simulacre d'opération le 18.7.63.
- 10 témoins.

(opération simulée : la peau et le crâne sont ouverts, les pinces glissées sous l'encéphale mais l'hypophyse n'est pas saisie).

Nous avons mentionné dans le tableau 3 le nombre et le stade des animaux survivants à différentes dates.

Date	31.7.63	22.8	14.10	21.10	18.11	20.5.64	6.7.65	5.5.66	29.6.67	12.9.68
Nombre de jours après opération	13	35	88	95	123	306	2 ans	2 ans 10 mois	4 ans	5 ans 2 mois
25 B_1 hypophyse⁻	18 B_1	1 B_3 17 B_1	1 E 12 B_1	1 E 12 B_1	1 mét. 12 B_1	8 B_1	4 B_1	2 B_1	1 B_1	dernier mort B_1
10 B_1 Simul. opér.	9 B_2 1 B_1	2 D 8 C	2 F 8 D	2 mét. 8 D	8 D	Tous mét.				
10 B_1 Témoins	10 B_2	3 D 7 C	3 mét. 7 D	7 D	7 D	Tous mét.				

Tableau 3.

Les têtards utilisés ont été pêchés le 17.7.63, probablement étaient-ils nés au début du mois de juillet. Quelques témoins se sont métamorphosés à la mi-octobre, ce qui est assez rare pour des animaux nés si tardivement. Les autres ont passé l'hiver au stade D, la métamorphose survenant au printemps 1964. Les têtards ayant subi l'opération simulée ont eu un développement morphogénétique tout à fait comparable à celui des témoins. Parmi les hypophysectomisés, un seul animal s'est métamorphosé (avec un mois de retard sur les témoins métamorphosés en octobre). A cette exception près, tous les hypophysectomisés ont eu leur morphogenèse bloquée au stade B_1, les uns sont morts précocement les autres ont vécu plus d'un an. (Fig. 26). Les deux derniers ont atteint respectivement **4 ans et 5 ans 2 mois.** Chez tous ces animaux, y compris les plus âgés, l'ébauche des pattes postérieures est restée à l'état de petit bourgeon hémisphérique de taille identique à celle présentée lors de l'opération, (ceci malgré la croissance importante des têtards).

b) - 15 têtards de stade B_3 hypophysectomisés le 19.7.63
- 10 têtards de stade B_3 ayant subi un simulacre d'opération le 19.7.63.
- 10 témoins.

Résultats consignés dans le tableau 4.

L'opération simulée n'a pas gêné la morphogenèse des têtards qui se sont métamorphosés comme les témoins, moins d'un mois et demi après le début de l'expérience. Tous les hypophyséoprives (sauf un qui s'est métamorphosé le 70ème jour) sont restés bloqués au stade B_3. Les trois derniers ont été fixés 13 mois et demi après le début de l'expérience.

Date	21.7.63	31.7	17.8	21.8	28.8	9.9	27.9	26.10	18.3.64	3.9
Nombre de jours après opération	2	12	29	33	40	47	70	99	242	1 an 1 mois 19 jours
15 B_3 hypophyse⁻	13 B_3	13 B_3	1 C 11 B_3	1 C 8 B_3	1 D 8 B_3	1 E 7 B_3	1 mét. 7 B_3	5 B_3	3 B_3	3 derniers fixés B_3
10 B_3 simulacre opération	10 B_3	8 D 2 B_3	2 G 8 E	2 mét. 2 F 6 E	2 mét. 6 F	Tous mét.				
10 B_3 Témoins	10 B_3	8 D 2 C	1 mét. 9 E	2 F 7 E	2 mét. 7 F	Tous mét.				

Tableau 4.

c) - 15 têtards de stade D hypophysectomisés le 26.7.63

- 10 têtards de stade D subissant une opération simulée le 26.7.63.
- 10 témoins.

Résultats consignés dans le tableau 5.

Têtards ayant subi l'opération simulée et témoins se métamorphosent au bout d'un mois (moyenne). Les pattes postérieures de tous les hypophyséoprives ne subissent aucune évolution, même chez les têtards ayant vécu plus de trois ans; dans tous les cas elles conservent la taille atteinte au début de l'expérience.

Date	5.8.63	14.8	17.8	26.8	10.9	14.9	8.11	4.1.64	5.1.65	27.9.66
Nombre de jours après opération	10	19	22	31	46	50	105	162	1 an 5 mois	3 ans 2 mois
15 D Hypophyse⁻	15 D	14 D	13 D	13 D	12 D	10 D	7 D	6 D	4 D	2 derniers fixés D
10 D simulacre opération	4 E 6 D	3 G 1 F-6 E	2 mét. 2 G-6 E	2 mét. 1 G-5 F	Tous mét.					
10 D Témoins	3 E 7 D	3 G 7 E	3 mét. 3 F-4 E	2 mét. 1 G-4 F	Tous mét.					

Tableau 5.

d) - 12 têtards de stade E hypophysectomisés le 30.7.63.

- 8 têtards de stade E ayant subi un simulacre d'opération le 30.7.63.
- 8 témoins.

Résultats dans le tableau 6.

Date	3.8.63	5.8	12.8	17.8	26.8	11.9	7.11	7.10.64	31.1.66	27.9
Nombre de jours après opération	4	6	13	18	27	43	100	1 an 2 mois	2 ans 6 mois	3 ans 2 mois
12 E Hypophyse⁻	3 F 9 E	3 F 9 E	3 F 9 E	3 F 9 E	3 F 9 E	1 F fixé 2 F-8 E	2 F fixés 7 E	1 mét. 5 E	3 E	3 derniers fixés
8 E simulacre opération	3 F 5 E	3 F 5 E	2 mét. 2 G-4 F	2 mét. 4 G	Tous mét.					
8 E Témoins	2 F 6 E	3 F 5 E	1 mét. 2 G-5 F	2 mét. 4 G-1 F	Tous mét.					

Tableau 6.

Six jours après l'opération, 3 hypophyséoprives ont atteint le stade F mais leur queue n'a jamais présenté le moindre signe de régression durant les 100 jours précédant leur fixation. A l'histologie, nous n'avons trouvé aucun fragment de *pars distalis*, l'hypophysectomie ayant été totale. 1 an et 1 mois après l'hypophysectomie, l'un des opérés restants est passé au stade F et s'est métamorphosé 30 jours plus tard. Les derniers hypophyséoprives ont survécu **plus de 3 ans** sans manifester la moindre évolution morphogénétique. (Fig. 26).

e) Au printemps 1964 nous avons pêché un lot homogène de 250 têtards âgés d'une dizaine de jours. Pour chaque stade de la vie larvaire (du stade B_1 au stade E inclus) nous avons hypophysectomisé 25 d'entre eux.

Les principaux résultats sont consignés dans le tableau 7.

La totalité des opérés au stade B_1 et la moitié des opérés au stade B_2 sont morts à la suite d'une forte chaleur et d'un violent orage nocturne 4 mois après le début de l'expérience. Au-delà du du 20ème mois, les 16 survivants de la série hypophysectomisée au stade D ont été utilisés pour une nouvelle expérience. (Ch. III - 1ère partie - VI). Dans les autres séries, un nombre relativement important de têtards était encore en vie au bout de 2 ans et demi (23 têtards). Quatre d'entre eux sont toujours vivants, **ils sont âgés de 5 ans.**

Comme dans l'expérience précédente (d), quelques têtards opérés au stade E sont parvenus au stade F le surlendemain. L'un d'entre eux a été fixé et coupé, l'examen histologique ne révélant aucune trace d'adénohypophyse. Les deux autres sont morts d'inanition à l'âge de 10 mois, toujours au stade F (témoins métamorphosés à l'âge de 3 mois). Dans les autres séries (de B_1 à D), un seul animal parmi tous les opérés a dépassé le stade atteint lors de l'hypophysectomie, nous l'avons fixé au stade E (opéré au stade C).

2°) Opérations durant le «climax».

N'ayant pu rassembler à un instant donné une quantité importante de têtards de stade F et de stade G nous avons réalisé deux séries d'opérations, la 1ère durant l'été 1963, la seconde au printemps 1964.

a) Hypophysectomies au stade F.

- 6 têtards de stade F hypophysectomisés le 20.8.63.
- 6 témoins

Résultats tableau 8.

D a t e	29.8.63	12.9	20.9	5.12	19.2.64
Nombre jours aprés opération	9	25	33	109	185
6 F Hypophyséoprives	6 F	2 F morts après gavage	1 F mort après gavage	1 F mort inanitié	2 derniers morts toujours F
6 F Témoins	Tous mét.				

Tableau 8.

Date	Age des têtards	20 témoins (Stade moyen)	30 B_1 Hypophyse⁻ 19.5.64	25 B_2 Hypophyse⁻ 28.5.64	25 B_3 Hypophyse⁻ 9.6.64	25 C Hypophyse⁻ 19.6.64	25 D Hypophyse⁻ 26.6.64	25 E Hypophyse⁻ 7.7.64
19.5.64	10 jours	B_1	30 B_1					
28.5	19	B_2	28 B_1	25 B_2				
9.6	31	B_3	26 B_1	23 B_2	25 B_3			
19.6	41	C	25 B_1	23 B_2	23 B_3	25 C		
26.6	48	D	23 B_1	23 B_2	21 B_3	22 C	25 D	
7.7	59	E	22 B_1	20 B_2	21 B_3	22 C	23 D	25 E
29.7	81	Mét.	22 B_1	20 B_2	19 B_3	1 D 20 C	22 D	3 F 9 E
5.9	119		Tous morts	10 morts 10 B_2	17 B_3	1 E fixé 19 C	22 D	1 F fixé 2 F 18 E
5.3.65	300			7 B_2	15 B_3	13 C	20 D	2 F morts 15 E
27.7	1 an 2 mois 1/2			6 B_2	10 B_3	12 C	18 D	10 E
17.1.66	1 an 8 mois			6 B_2	8 B_3	9 C	16 D pris pour autre expérience	6 E
24.11	2 ans 6 mois 1/2			5 B_2	7 B_3	7 C		4 E
18.3.67	2 ans 10 mois 1/2			5 B_2 fixés	6 B_3	6 C		3 E
8.5.69	5 ans				1 B_3 vivant	2 C vivants		1 E vivant

Tableau 7.

- 20 têtards de stade F hypophysectomisés le 7.5.64.
- 6 témoins.

Résultats tableau 9.

Date	15.5.64	18.5	15.7	3.8	5.8	12.10
Nombre jours après opération	8	11	69	88	90	158
20 F Hypophyse⁻	18 F	2 F morts après gavage	4 F morts inanitiés	2 F morts inanitiés	6 F morts inanitiés	4 derniers morts toujours F
6 F Témoins	6 G	Tous mét.				

Tableau 9.

De tous les têtards opérés au stade F aucun n'a présenté le moindre signe de régression caudale alors que les témoins se métamorphosaient au maximum 11 jours après le début de l'expérience.

Les têtards d'*Alytes* cessent normalement de s'alimenter lorsqu'ils atteignent le stade F, le début de la transformation de leur tube digestif survenant à la sortie des pattes antérieures. L'hypophysectomie pratiquée à ce stade bloque ce processus, et rend ainsi impossible toute prise de nourriture tant animale que végétale. Nous avons essayé de gaver nos opérés à l'aide d'une seringue et d'un tuyau souple, mais nos tentatives ont toujours entraîné la mort de ces animaux. Les hypophyséoprives restants ont subi une longue période d'inanition, leur mort survenant 2 à 6 mois après l'opération.

b) Hypophysectomies au stade G.

Nous avons pratiqué l'hypophysectomie le lendemain du jour où la queue des têtards présentait le premier signe de régression.

- 6 têtards de stade G hypophysectomisés le 23.9.63.
- 6 témoins.

Résultats tableau 10.

Date	25.9.63	27.9	28.9	29.9
Nombre de jours après opération	2	4	5	6
6 G Hypophyse⁻	1 mort queue à 1/2 régressée	1 mét.	2 mét.	2 mét.
6 G Témoins		3 mét.	3 mét.	

Tableau 10.

- 8 têtards de stade G hypophysectomisés le 18.5.64.
- 6 témoins.

Résultats tableau 11.

Date	25-1-64	23 - 5	24 - 5	26 - 5
Nombre de jours après opération	3	5	6	8
8 G Hypophysectomisés	2 morts queue à 1/2 régressée		5 mét.	1 mét.
6 G Témoins		2 mét.	4 mét.	

Tableau 11.

Dans les deux séries d'expériences, l'hypophysectomie n'a pas empêché la régression complète de la queue; les opérés se métamorphosent dans un laps de temps comparable à celui des témoins. Trois hypophyséoprives sont morts avant d'atteindre le stade adultoïde mais leur queue était déjà réduite de moitié.

B) Contrôle histologique des opérations.

Nous avons fixé et coupé un certain nombre de têtards hypophyséoprives dont la morphogenèse avait été rigoureusement bloquée. Chez tous ces animaux l'examen histologique n'a pas révélé la moindre trace de *pars distalis*. Dans quelques cas cependant il nous a été possible de mettre en évidence sous le mésencéphale une formation d'aspect peu caractéristique. Ce régénérat est en communication avec l'hypothalamus et contient de nombreuses neurosécrétions. Sa structure n'est nullement comparable à celle de la *pars distalis*, elle semblerait plutôt apparentée à celle de la *pars nervosa* (Ch. III - 1ère p. III).

Dans les diverses expériences précédemment décrites quelques têtards ont dépassé le stade atteint lors de l'opération. (En ce qui concerne les hypophyséoprives de stade E dont l'évolution continue jusqu'au stade F, nous avons déjà mentionné que l'hypophyse avait été correctement enlevée). Pour 4 opérés la morphogenèse n'a pas été bloquée, 3 ont été fixés à la métamorphose, le 4ème au stade E. Chez ces 4 animaux, un fragment relativement volumineux de *pars distalis* était encore plaqué sous l'éminence médiane, qui, exceptionnellement, avait été préservée. La *pars intermedia* faisait complètement défaut mais dans deux cas la *pars nervosa* était intacte. Eminence médiane et *pars distalis* restante étaient normalement situées sous le mésencéphale, sauf chez un animal où cet ensemble avait subi une rotation de 180° et se trouvait enchassé dans la paroi de l'infundibulum (Fig. 27). Ces régénérats de lobe antérieur, de taille à peu près identique, avaient approximativement la moitié du volume d'une *pars distalis* normale.

C) Conclusions.

L'ablation de l'hypophyse pratiquée à tous les stades de la vie larvaire, entraîne un

blocage définitif de la morphogenèse du têtard d'*Alytes* (sauf si elle est pratiquée au stade trop tardif G). Ce blocage est tout aussi rigoureux lorsqu'on opère des têtards naissants (résultats rapportés châpitre III - 1ère partie - III). Les pattes postérieures des hypophyséoprives ayant vécu plusieurs années n'ont jamais présenté la moindre évolution.

Toutefois, dans quelques cas, l'hypophysectomie au stade E n'empêche pas les pattes antérieures déjà formées de faire saillie à l'extérieur, la quantité d'hormones thyroïdiennes circulantes étant probablement suffisante pour assurer leur percée à travers la peau.

Si l'on opère après le début de la régression caudale (stade G), l'absence d'hypophyse n'empêche pas l'achèvement de la métamorphose. Nous avons vu (Ch. II) qu'au stade G il y avait, au niveau de la thyroïde, un collapsus des follicules et une disparition presque totale de la colloïde, ce qui permet de penser qu'une quantité importante d'hormones thyroïdiennes est déversée dans le sang en un temps très bref, et n'est pas renouvelée jusqu'à la métamorphose complète. Après cette libération massive de thyroxine, la thyroïde n'est certainement plus indispensable à la métamorphose, il est par conséquent normal que l'hypophysectomie soit sans effet sur cette dernière.

Les résultats obtenus par ALLEN et SMITH sont assez différents des nôtres. Chez des têtards hypophysectomisés de *Rana pipiens* et surtout de *Bufo americanus*, ALLEN - 1916 - 1925 - observe une différenciation importante des membres postérieurs, ex : à l'approche du «climax», *Rana pipiens*, pattes postérieures des témoins : 25 mm (maximum 35 mm), pattes postérieures des hypophyséoprives : 1 mm (maximum 2,5 mm); *Bufo americanus* : pattes postérieures des témoins : 10 mm (max. 12 mm), pattes postérieures des hypophyséoprives : 5,5 mm (max. 6 mm) les articulations du membre et les doigts sont visibles. Chez *Rana boylei*, SMITH - 1916 - 1920, le développement est beaucoup moins marqué : Témoins 111ème jour, pattes postérieures : 15 mm. Hypophyséoprives 191ème jour, pattes postérieures : 0,3 mm. Dans les trois espèces étudiées, il y a donc, à des degrés divers, une certaine évolution morphogénétique, (le maximum étant atteint chez les têtards de *Bufo americanus*), et ceci, en dépit d'une hypophysectomie pratiquée avant l'organogenèse. L'ablation de l'hypophyse ne supprimant pas complètement le fonctionnement thyroïdien (Ch. III - 1ère part. V.), il est possible que chez certaines espèces ce fonctionnement résiduel soit plus important que chez d'autres. Il se peut également que le seuil de réactivité des tissus à une petite quantité de thyroxine soit variable selon les espèces. Chez *Alytes*, il est indéniable que le seuil de réactivité est toujours supérieur au taux de thyroxine libérée, puisque, malgré la croissance importante des hypophyséoprives, les ébauches des pattes postérieures peuvent rester à l'état de bourgeon minuscule (opérés au stade B_1) pendant 3, 4 voire 5 ans.

Les constatations d'ALLEN et SMITH sur la pigmentation et le comportement de leurs opérés sont tout à fait analogues à celles que nous avons pu faire chez nos hypophysectomisés. Cependant la survie de leurs animaux n'a jamais été très longue : aucun des têtards de *Rana pipiens* et *Bufo americanus* n'a vécu plus d'un an, quelques têtards de *Rana boylei* sont morts 16 mois après l'opération. Les têtards d'*Alytes* privés d'hypophyse sont beaucoup plus résistants, les survies de 2 et 3 ans ne sont pas rares. Au-delà de 3 ans, ils se nourrissent moins, semblent plus fragiles, et présentent quelquefois des hémorragies spontanées en particulier au niveau de la queue. L'animal ayant eu à ce jour la plus longue survie **(5 ans 2 mois)**, a subi 7 mois avant sa mort une hémorragie importante.

III. Action de l'hypophysectomie sur la croissance.

Lors de nos premières expériences, nous avions pratiqué des hypophysectomies en vue d'étudier principalement les rôles respectifs de l'hypophyse et de l'hypothalamus dans le déterminisme de la métamorphose. Nous étions persuadé, conformément aux résultats obtenus par ALLEN et SMITH, que la croissance de nos opérés présenterait un ralentissement très net par rapport à celle des témoins. Au

FIG. 26

HYPOPHYSEOPRIVES âgés respectivement d'un an et dix mois (opérés au stade B1) et de deux ans (opérés au stade E). Remarquer la tache noire cicatricielle.

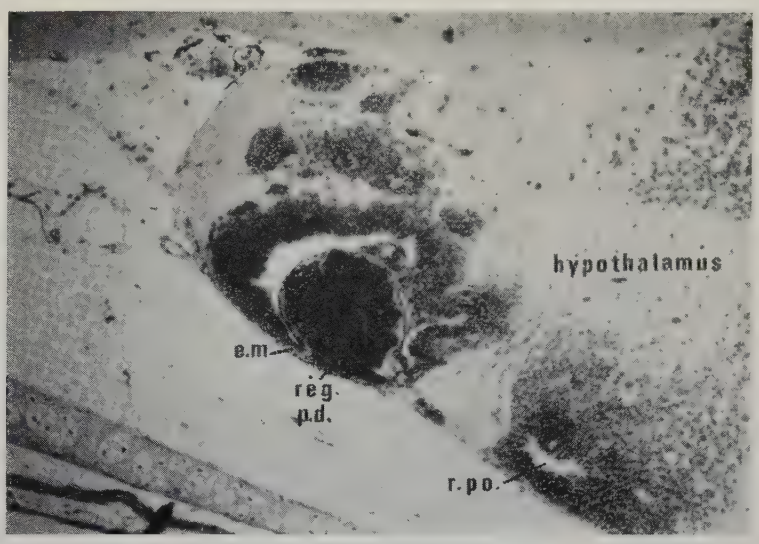


FIG. 27

REGENERAT DE PARS DISTALIS (rég. p.d.) CHEZ UN TETARD HYPOPHYSECTOMISE. x 93.

Coupe parasagittale. e.m. : éminence médiane, r.po. : recessus préoptique.

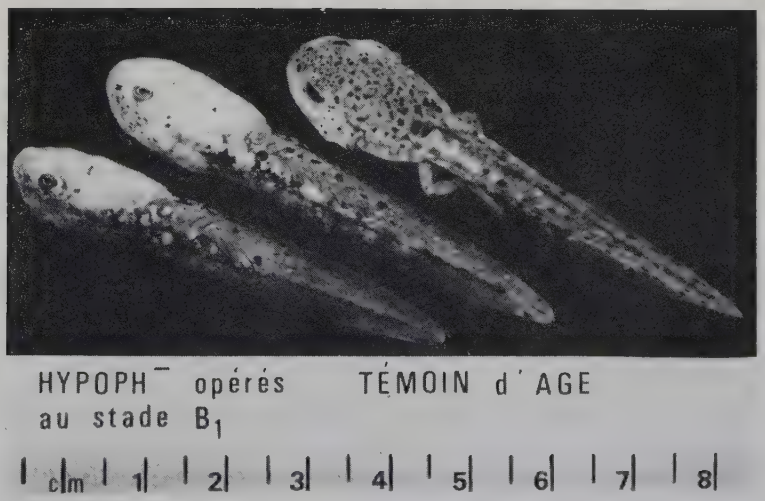


FIG. 28

HYPOPHYSEOPRIVES photographiés huit mois après l'opération; le témoin, proche de la métamorphose (coudes sortis), a atteint sa taille maximum.

bout de quelques semaines, nous avons été surpris de constater qu'il n'en était rien et que les hypophyséoprives, à quelques exceptions près, avaient apparemment la même taille que les têtards normaux. Nous avons alors réalisé de nouvelles séries d'opérations à divers stades en toisant et pesant systématiquement les animaux.

Remarque : Dans une population de têtards issus d'une même ponte il existe toujours une petite quantité d'individus qui restent nains. La proportion est légèrement plus importante si la population est le fruit d'une pêche effectuée dans un point d'eau naturel. Lorsque nos expériences portaient sur des animaux relativement âgés il nous était facile d'éliminer ces nains tant chez les opérés que chez les témoins. Si au contraire nous opérions des têtards naissants ou âgés d'une ou deux semaines, il était impossible de prévoir quels individus ne grandiraient pas. Aussi, avons-nous souvent trouvé dans chaque lot de témoins un ou deux animaux dont la croissance était extrêmement réduite. Le pourcentage de ces hypotrophiques était un peu plus élevé chez les hypophysectomisés. Les poids et taille des têtards nains (témoins et hypophysectomisés) n'ont jamais été retenus pour le calcul des moyennes de poids et de taille des différentes séries.

A) Hypophysectomies à différents stades chez des têtards nés à la fin de l'été ou au printemps.

1°) Têtards nés à la fin de l'été.

a) - 20 têtards de stade B_1 hypophysectomisés le 24.9.63. Taille moyenne : 25 mm. Poids moyen : 180 mg.
- 15 témoins.

Mortalité post-opératoire : 1 têtard.

Les animaux ont été toisés et pesés en moyenne une fois par mois. Les différents résultats rassemblés dans le tableau 12 nous ont permis de tracer des courbes de taille et de poids : courbes 1.

La croissance des opérés est légèrement ralentie dès la première semaine suivant l'hypophysectomie. La différence avec les témoins s'accentue ensuite très légèrement. Elle est de 4 mm et environ de 200 mg lorsque ces derniers atteignent la période du «climax». Le déficit de croissance des hypophyséoprives est donc relativement peu élevé (Fig. 28). Au-delà de la métamorphose des témoins, les têtards privés d'hypophyse continuent à grandir, le taux de croissance est faible, mais constant. Après un an et 10 mois, nous n'avons plus mesuré systématiquement les animaux, le nombre des survivants étant trop réduit.

b) - 15 têtards de stade D hypophysectomisés le 30.10.63. Taille moyenne : 57 mm. Poids moyen : 1527 mg.
- 15 témoins.

Mortalité post-opératoire : nulle.

Nous avons toisé et pesé régulièrement les animaux pendant un an et 9 mois. Résultats : tableau 13 et courbes 2.

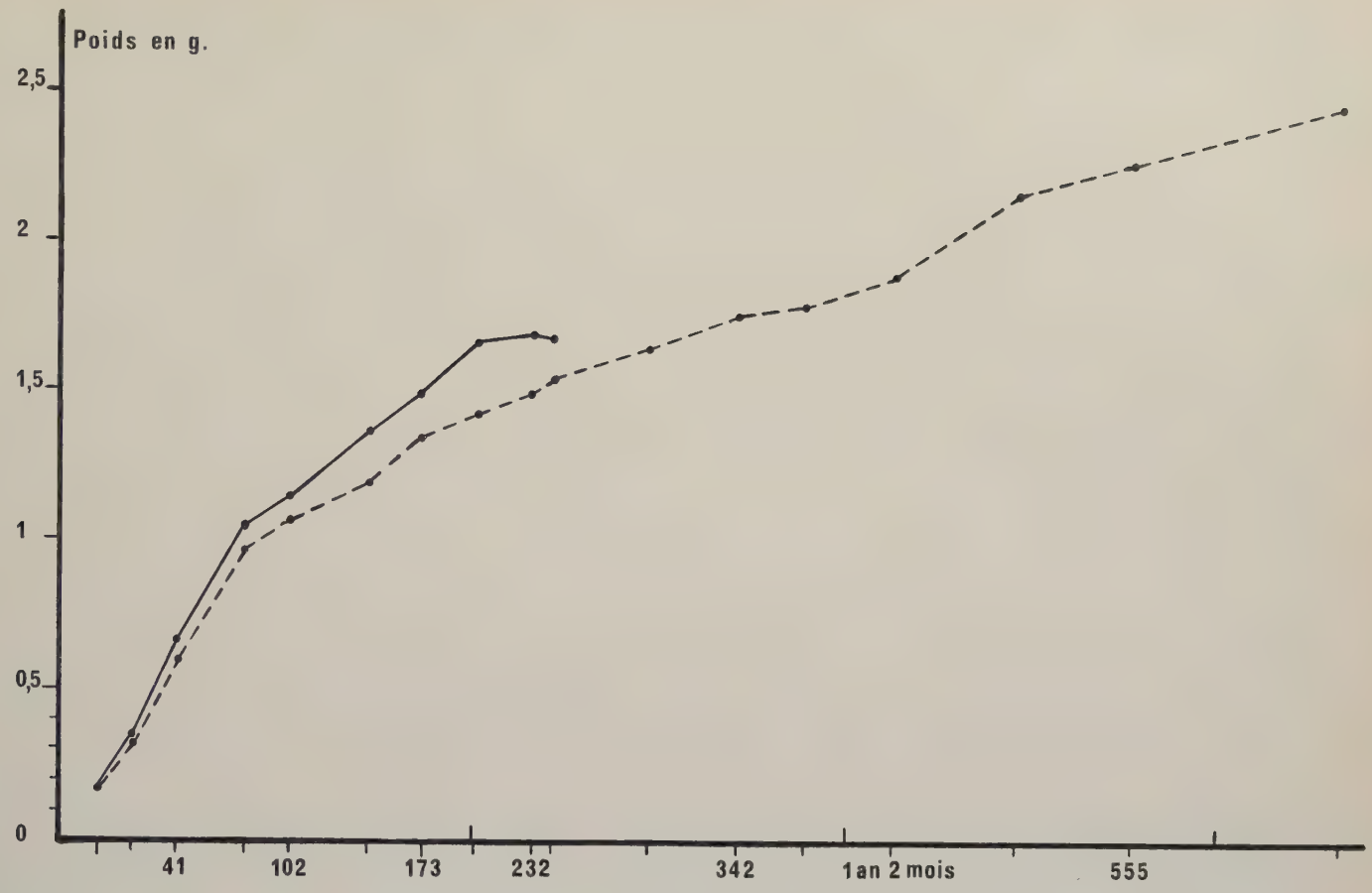
Les courbes des opérés et témoins sont presque confondues. Pendant les six mois et demi qui ont suivi l'opération, la croissance des hypophyséoprives a été sub-normale. Lorsque les témoins ont atteint le stade E (taille et poids maximums), ils étaient légèrement plus grands (2 mm), et à peine plus

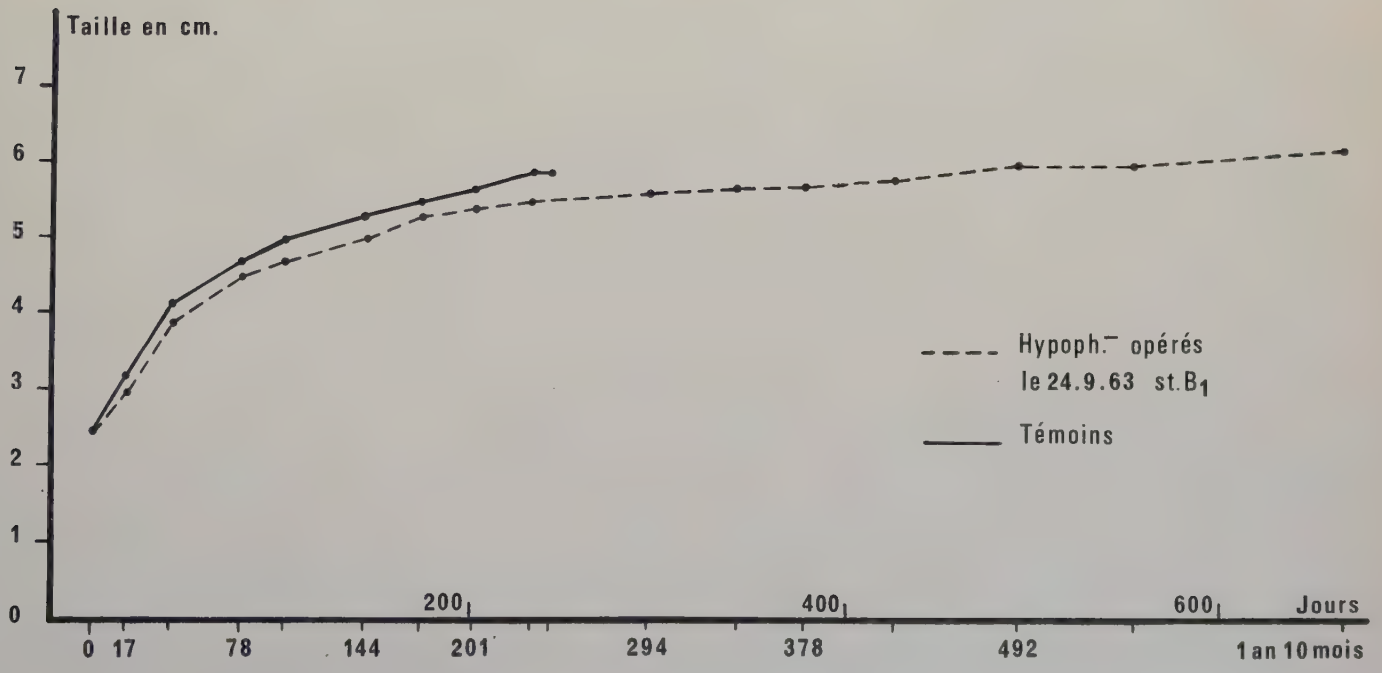
Date	Nombre jours après opération	Témoins 15 B_1 Taille mm Poids mg moyens	Hypophyse⁻ 20 B_1 Nb. surv.	Hypophyse⁻ 20 B_1 Taille mm Poids mg moyens
24.9.63	0	B_1 25 180	20	25 180
11.10	17	B_2 32 350	19	30 320
4.11	41	B_3 42 680	19	39 602
11.12	78	C 47 1059	18	45 964
4.1.64	102	D 50 1153	17	47 1060
17.2	144	D 53 1373	17	50 1190
18.3	173	D 55 1495	17	53 1355
15.4	201	D 57 1691	16	54 1425
16.5	232	E 59 1705	13	55 1496
26.5	242	F 59 1646	13	55 1538
17.7	294		11	56 1650
3.9	342		8	57 1763
6.10	1 an 12 jours		7	57 1806
1.12	1 an 2 mois		6	58 1898
4.2.65	1 an 4 mois		6	60 2174
8.4	1 an 6 mois		5	60 2287
27.7	1 an 10 mois		5	62 2477

Tableau 12.

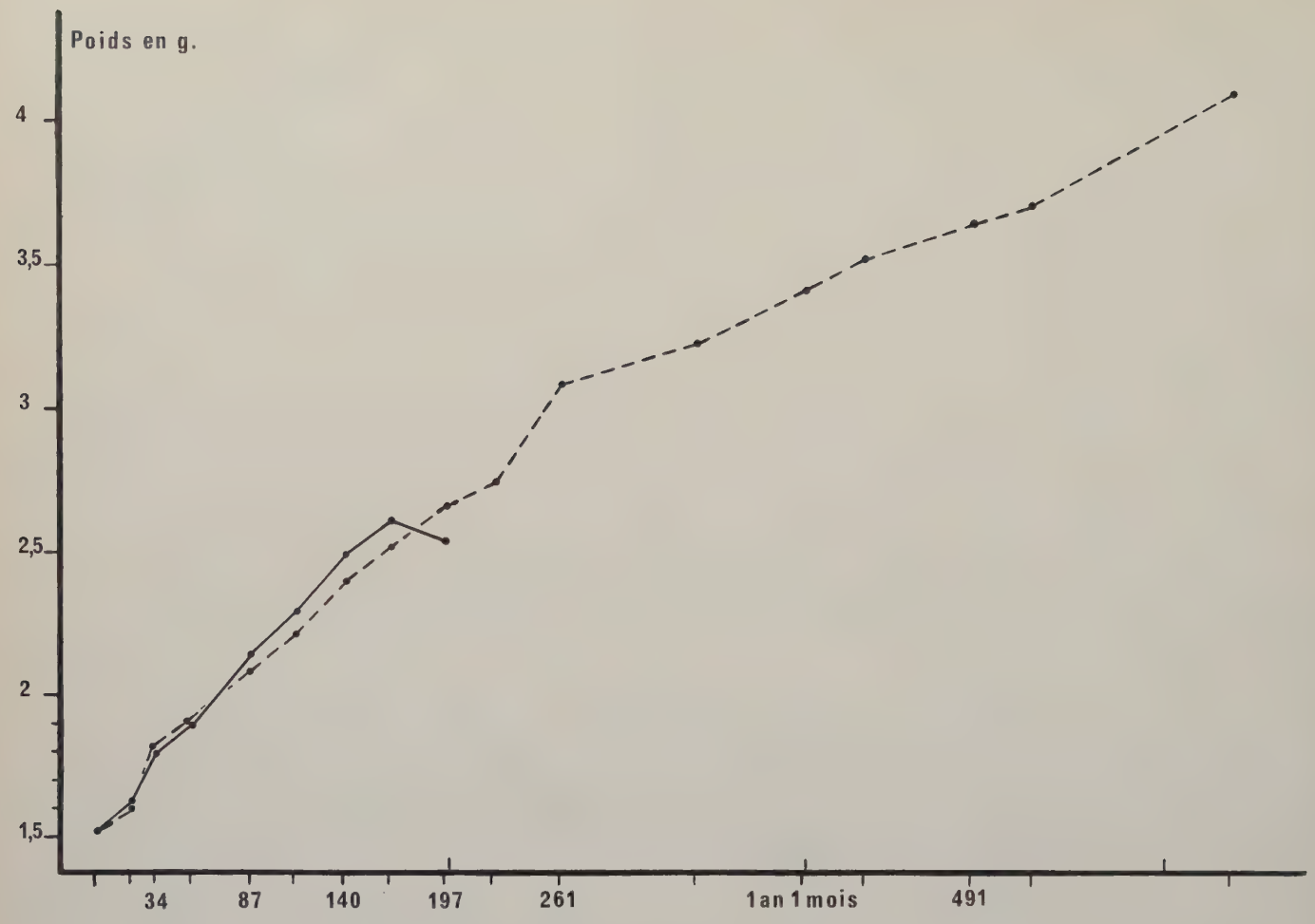
Date	Nombre jours après opération	Témoins 15 D Taille mm Poids mg moyens	Hypophyse⁻ 15 D Nb. surv.	Hypophyse⁻ 15 D Taille mm Poids mg moyens
30.10.63	0	D 57 1527	15	57 1527
19.11	20	D 58 1639	15	58 1626
3.12	34	D 59 1807	15	58 1832
23.12	54	D 61 1897	15	59 1912
25.1.64	87	D 62 2163	14	61 2082
18.2	112	D 63 2295	14	62 2218
18.3	140	D 64 2498	14	64 2402
14.4	167	E 67 2617	14	65 2520
14.5	197	F 67 2530	14	66 2677
10.6	224		12	66 2751
17.7	261		11	67 3090
2.10	338		9	68 3221
1.12	1 an 1 mois		8	68 3414
5.1.65	1 an 2 mois		8	69 3530
4.3	1 an 4 mois		7	69 3640
8.4	1 an 5 mois		6	70 3710
27.7	1 an 9 mois		6	71 4086

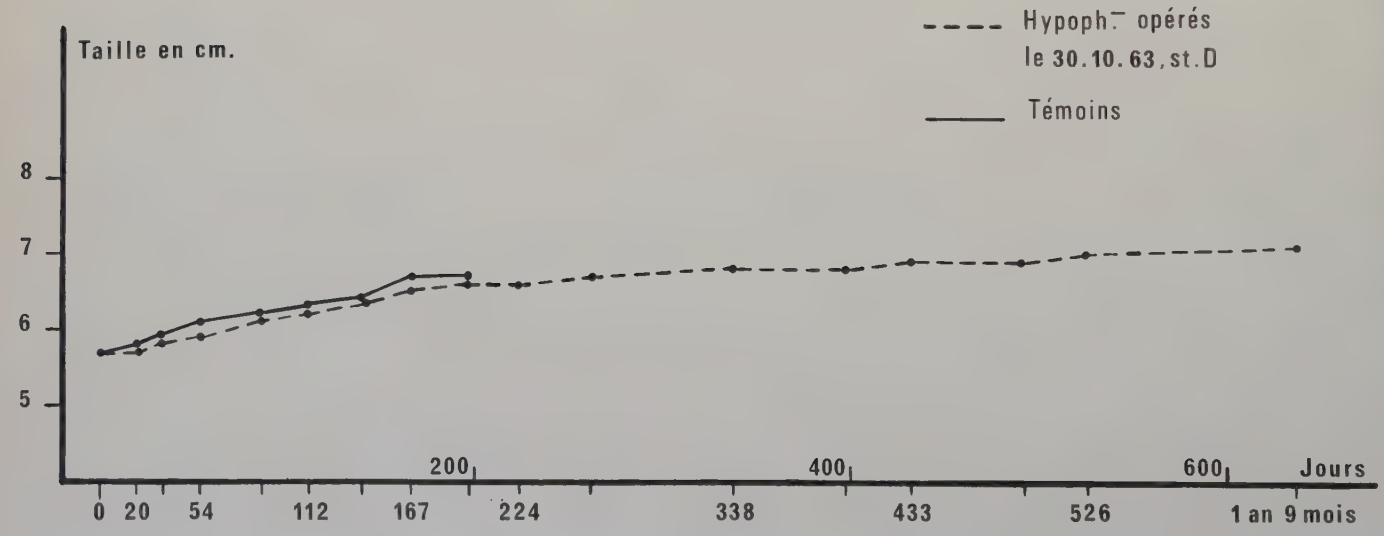
Tableau 13.


Poids en g.
2,5
2
1,5
1
0,5
0
41
102
173
232
342
1 an 2 mois
555


Taille en cm.
7
6
5
4
3
2
1
0
200
400
600
Jours
0
17
78
144
201
294
378
492
1 an 10 mois
Hypoph.⁻ opérés le 24.9.63 st.B1
Témoins

Courbes 1


Poids en g.
4
3,5
3
2,5
2
1,5
34
87
140
197
261
1 an 1 mois
491


Taille en cm.
Hypoph.⁻ opérés
le 30.10.63, st.D
Témoins
8
7
6
5
200
400
600
Jours
0
20
54
112
167
224
338
433
526
1 an 9 mois

Courbes 2

gros que les têtards privés d'hypophyse (100 mg). Au-delà des 6 mois et demi (les témoins étant alors métamorphosés), les opérés ont continué à grandir régulièrement, la vitesse de croissance étant à peu près constante pendant toute la durée de l'expérience (1 an 9 mois).

2°) Têtards nés au printemps.

Il s'agit d'un lot de 250 têtards pêchés au printemps 1964, opérés aux différents stades de la vie larvaire, et pour lesquels nous avons déjà donné des résultats concernant la morphogenèse (II, 1°, e). Grâce aux diverses mensurations, consignées dans le tableau 14 nous avons tracé les courbes 3.

Les résultats obtenus sont à peu près conformes à ceux décrits précédemment (1° a et b). La croissance est légèrement ralentie chez les têtards opérés précocement (stades B_1 et B_2), différence avec les témoins au stade E : 3 mm et environ 90 mg. Pour les opérés aux stades B_3, C et D, la différence est plus faible : 1 ou 2 mm, leur croissance est presque normale.

L'examen des courbes 3 nous montre qu'en faisant abstraction de quelques variations accidentelles, **la vitesse de croissance des différentes séries d'opérés est sensiblement la même.** Cette vitesse est importante pendant les deux premiers mois (jusqu'à la métamorphose des témoins), plus faible ensuite. Pendant les quatorze mois de l'expérience, la croissance propre à chaque hypophyséoprive a été à peu près identique, quel que soit le stade atteint lors de l'opération.

Depuis l'été 1964 nous avons réalisé de très nombreuses hypophysectomies (plus de 500) sur des têtards de stades variés (nés au printemps ou en été) et plus particulièrement sur des têtards naissants (17 mm, 75 mg environ). Nous ne rapporterons pas ici les résultats numériques qu'ont pu nous fournir ces diverses séries d'opérations. Cependant, il convient de signaler que chez tous ces hypophyséoprives, y compris les têtards opérés à la naissance, la croissance a été sub-normale. Lors de la métamorphose de leurs témoins respectifs, ils étaient légèrement plus petits que ceux-ci, la différence étant le plus souvent de 2 mm et n'excédant jamais 4 mm, même chez les animaux privés très précocement d'hypophyse. Après la métamorphose des témoins, leur croissance s'est poursuivie pendant plusieurs mois, voire 1 ou 2 ans, selon un rythme uniforme et à peu près identique chez tous les têtards.

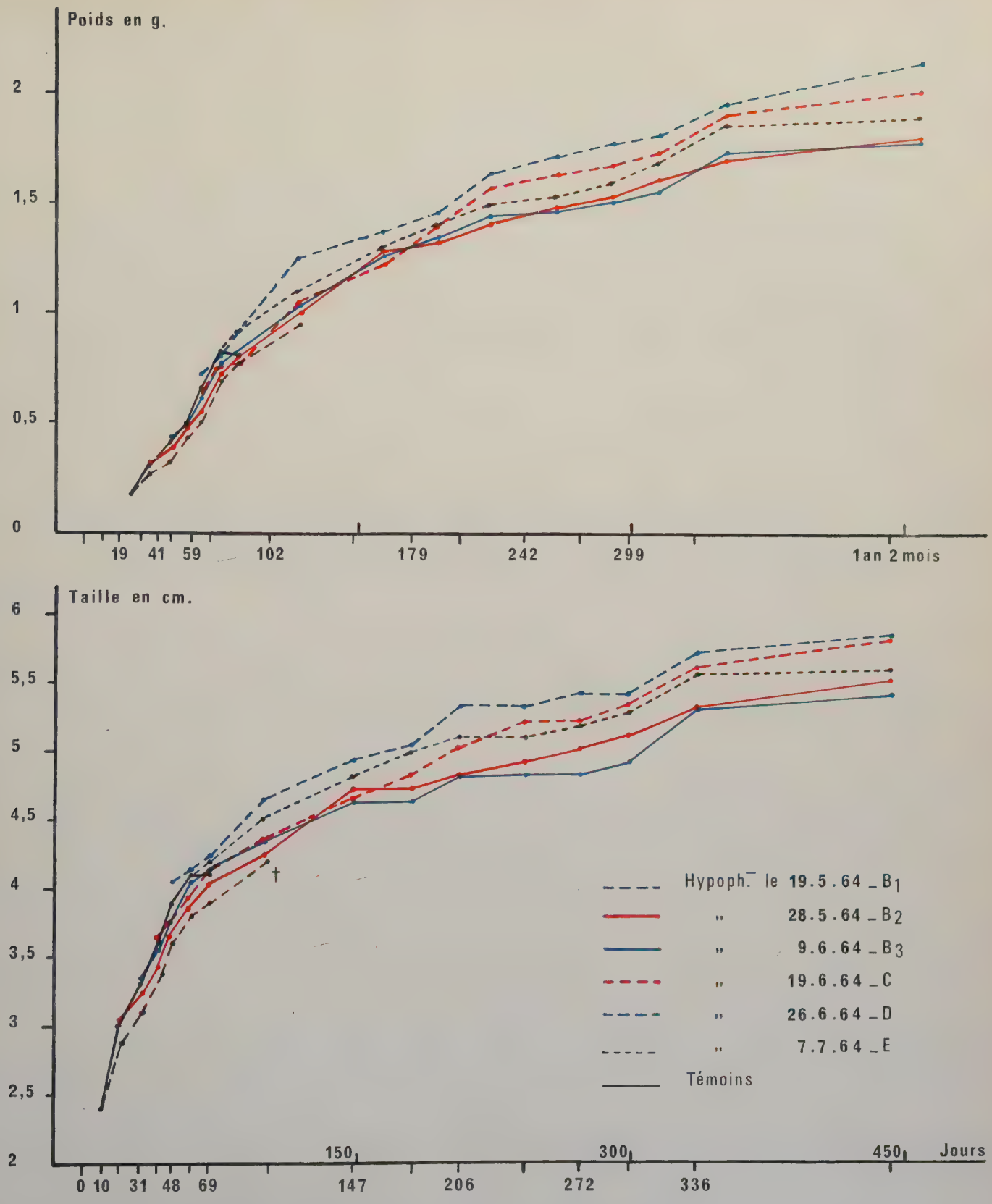
B) La croissance des hypophyséoprives au-delà de la 2° année de vie larvaire.

Dans les trois expériences précédemment décrites nous n'avons pas volontairement donné de valeurs numériques au-delà d'une certaine période : 1 an et 10 mois, 1 an et 9 mois ou 1 an et 2 mois, bien que quelques animaux aient survécu beaucoup plus longtemps. En effet, lorsqu'une expérience dure presque 2 ans il est bien difficile de conserver en vie un nombre suffisamment grand de têtards pour que les moyennes de taille et de poids continuent d'être significatives. Dans une expérience de 2, 3 ou 4 années, les occasions de décès accidentels sont si fréquentes pour des animaux manipulés au minimum 2 fois par semaine, qu'il faudrait, à l'origine, en opérer une quantité incompatible avec celle dont nous disposons chaque année.

D'après les quelques mensurations que nous avons effectuées chez les survivants de diverses séries d'hypophysectomisés, nous pouvons indiquer que la croissance lente et uniforme qui se manifeste après la métamorphose des témoins se poursuit selon le même rythme jusqu'à l'âge de 3 ans ou 3 ans et demi. Par la suite, les opérés s'alimentent beaucoup moins, et ne grandissent presque plus. Nous avons rassemblé - tableau 15 - les tailles et poids de quelques hypophyséoprives ayant eu une longue survie.

Date	Age têtards jours	Témoins 20 B_1 Taille mm Poids mg moyens	Hypophyse⁻ 30 B_1 19.5.64 Taille mm Poids mg moyens	Hypophyse⁻ 25 B_2 28.5.64 Taille mm Poids mg moyens	Hypophyse⁻ 25 B_3 9.6.64 Taille mm Poids mg moyens	Hypophyse⁻ 25 C 19.6.64 Taille mm Poids mg moyens	Hypophyse⁻ 25 D 26.6.64 Taille mm Poids mg moyens	Hypophyse⁻ 25 E 7.7.64 Taille mm Poids mg moyens
19.5.64	10	B_1 24 168	24 168					
28.5	19	B_2 30 298	29 275	30 308				
9.6	31	B_3 33 406	31 338	32 369	33 387			
19.6	41	C 36 498	34 440	34 467	35 472	36 486		
26.6	48	D 39 677	36 515	36 530	37 583	37 607	40 698	
7.7	59	E 41 824	38 736	38 728	40 741	39 739	41 783	41 810
17.7	69	F 41 803	39 778	40 789	41 794	41 761	42 897	42 906
19.8	102		42 956	42 992	43 1005	43 1022	46 1221	45 1102
3.10	147		morts le 5.9	47 1288	46 1240	46 1220	49 1353	48 1301
4.11	179			47 1330	46 1310	48 1386	50 1443	50 1420
1.12	206			48 1394	48 1410	50 1560	53 1620	51 1507
6.1.65	242			49 1472	48 1455	52 1620	53 1698	51 1539
5.2	272			50 1520	48 1492	52 1667	54 1765	52 1602
4.3	299			51 1588	49 1543	53 1721	54 1796	53 1694
9.4	336			53 1695	53 1720	56 1905	57 1950	56 1881
26.7	1 an 2 mois			55 1803	54 1793	58 2016	58 2139	56 1905

Tableau 14.


Poids en g.
2
1,5
1
0,5
0
19
41
59
102
179
242
299
1an 2mois
Taille en cm.
6
5,5
5
4,5
4
3,5
3
2,5
2
†
Hypoph. le 19.5.64 _ B1
" 28.5.64 _ B2
" 9.6.64 _ B3
" 19.6.64 _ C
" 26.6.64 _ D
" 7.7.64 _ E
Témoins
150
300
450
Jours
0 10 31 48 69
147
206
272
336

Courbes 3

Date opération	Stade Taille et poids à l'opération	Age	Taille et poids
18.7 .63	B_1 non mesuré	3 ans 5 mois mort à 5 ans 2 mois	86 mm - 4,550 g 80 mm - 3,850 g
24.9 .63	B_1 25 mm - 0,180 g	3 ans 3 mois	77 mm - 4,445 g
22.10.63	B_1 37 mm - 0,480 g	3 ans 2 mois	70 mm - 2,920 g
9.3 .64	B_1 38 mm - 0,612 g	3 ans 9 mois	72 mm - 3,360 g
25.9 .65	B_1 23 mm - 0,163 g	2 ans 10 mois	74 mm - 3,460 g
19.6 .64	C 36 mm - 0,486 g	4 ans 6 mois	82 mm - 4,425 g
30.10.63	D 57 mm - 1,527 g	3 ans 6 mois	74 mm - 3,850 g

Tableau 15.

Le têtard hypophysectomisé, atteint approximativement, après 3 ans ou 3 ans et demi de vie larvaire, une taille et un poids de 7,5 cm et 4 g environ, ceci est en général un maximum (Fig. 29). Quelques specimens toutefois peuvent dépasser 8 cm et 4,5 g.

Les têtards normaux qui passent l'hiver à l'état larvaire ont la croissance la plus importante; au stade E, ils mesurent environ 60 mm et pèsent 1,7 - 1,8 g. (Plus exceptionnellement 67 mm -2,5 g: têtards nés en juillet).

Nous pouvons donc constater qu'après la métamorphose des témoins la croissance des hypophyséoprives est certes appréciable mais plus lente que durant les premiers mois de vie larvaire. Pendant plus de 2 ans le têtard privé d'hypophyse ne grandit en moyenne que de 15 mm.

Au-delà de 3 ans ou 3 ans et demi, la croissance est arrêtée; si les animaux survivent plus longtemps, leur taille et leur poids peuvent même diminuer. C'est ainsi que le têtard qui a vécu pendant 5 ans et 2 mois (1ère ligne du tableau 15) n'avait plus à sa mort que 80 mm et 3,850 g (86 mm -4,550 g à 3 ans 5 mois).

C) Conclusions.

Chez le têtard d'*Alytes* l'hypophysectomie, pratiquée dès la naissance ou dans les quelques jours qui suivent celle-ci, ralentit très peu la croissance. La croissance des hypophyséoprives est tout à fait comparable à celle des témoins jusqu'à la métamorphose de ces derniers. Cette croissance est élevée

chez les animaux nés au printemps (de 18 mm à 40 mm environ en 2 mois ou 2 mois et demi), plus lente chez les têtards nés en été et se métamorphosant l'année suivante (de 18 mm à 55 mm environ en 8 mois). Lorsque les témoins atteignent leur taille maximum (stade F), ils sont légèrement plus grands que les hypophyséoprives, la différence est en général de 2 à 3 mm, elle n'excède jamais 4 mm. Quand l'hypophyse est enlevée plus tardivement, (stades B_3, C ou D) la croissance des opérés est encore plus proche de la normale que dans le cas précédent.

Les résultats obtenus par ALLEN et SMITH grâce à leur méthode d'hypophysectomie sur l'embryon, sont sensiblement différents. Tous leurs opérés ont présenté un retard de croissance relativement important. Chez le têtard de *Rana aurora draytoni* par exemple (ALLEN - 1929), les hypophyséoprives ne mesurent que 41 mm lorsque les témoins atteignent leur taille maximum : 53 mm. Soit une différence de 12 mm pour une espèce de taille comparable à celle d'*Alytes*. Dans les expériences de SMITH (1920) les différences enregistrées sont du même ordre de grandeur : têtards de *Rana boylei*, témoins avant métamorphose : 60 mm, hypophysectomisés 45 mm; têtard de *Bufo boreas*, témoins 58 mm, hypophysectomisés 44 mm. Chez d'autres espèces, comme *Rana pipiens* et *Bufo americanus*, le ralentissement de la croissance provoqué par l'hypophysectomie est tout aussi important. SMITH et ALLEN ne donnent que peu de renseignements sur les quelques opérés qui ont survécu 12 mois (ALLEN) ou 16 mois (SMITH). SMITH précise cependant qu'au-de-là de la métamorphose des témoins certains hypophyséoprives arrivent à dépasser la taille maximum des têtards normaux.

Le têtard d'*Alytes* hypophysectomisé a une survie beaucoup plus longue, et, après la métamorphose des témoins sa croissance se poursuit sans interruption jusqu'à l'âge de 3 ans ou 3 ans et demi. Le rythme de croissance est faible mais constant : de 6 à 7 mm par an environ. Ce rythme est le même quel que soit le stade du têtard lors de l'opération.

Le têtard d'*Alytes* semble donc à certains égards moins sensible à l'hypophysectomie que d'autres espèces. Sa morphogenèse est certes bloquée, mais sa survie est longue et sa croissance subnormale. Nous nous garderons bien de conclure que son hypophyse n'a aucune action somatotrope, car les images histologiques nous ont montré (Ch. II) que durant toute la vie larvaire, la *pars distalis* est très riche en cellules acidophiles qui présentent des signes évidents d'une importante activité.

Il existe chez les Amphibiens larvaires d'autres cas bien précis où une croissance importante peut être observée en absence d'hypophyse. D'après WRIGHT et PLUMB (1960) et LIVERSAGE (1967), après amputation expérimentale les vitesses de régénération de la queue de diverses larves d'Anoures, ainsi que celles des membres antérieurs de larves d'*Amblystoma opacum*, sont identiques chez les hypophyséoprives et chez les témoins.

Chez les Vertébrés autres que les Amphibiens, les exemples de croissance sub-normale des animaux hypophysectomisés sont limités à quelques cas particuliers concernant uniquement la période embryologique.

L'hypophysectomie pratiquée sur de jeunes Sélaciens et Téléostéens entraîne un arrêt définitif de tout développement somatique. VIVIEN (1941) chez *Scyliorhinus caniculus* et *Gobius paganellus*, PICKFORD (1953) chez *Fundulus heteroclitus*, PICKFORD et ATZ (1957). La croissance des jeunes Reptiles hypophysectomisés semble, à notre connaissance, avoir été peu étudiée.

Chez les Oiseaux, l'ablation de l'hypophyse chez le jeune provoque un retard considérable de la croissance. Au contraire, la destruction précoce de l'ébauche hypophysaire de l'embryon de Poulet par les rayons X (WOLFF et STOLL - 1937) ou par excision de la partie antérieure de l'ébauche de tête (FUGO et WITSCHI - 1938) ne ralentit pas (ou ne ralentit que très peu) la croissance générale de l'embryon jusqu'à l'éclosion.

Les jeunes Mammifères sont d'une manière générale extrêmement sensibles à l'hypophysectomie. Pour certaines espèces, comme le Chien ou le Rat, le nanisme est manifeste, dès le 4ème jour suivant l'opération on peut relever des signes caractéristiques de l'arrêt du développement squelettique. Toutefois, pour d'autres espèces la croissance est ralentie, mais elle n'est pas supprimée. CLAYTON et WORDEN (1959) enlèvent l'hypophyse à de jeunes Cobayes de 300 g; 200 jours plus tard, les opérés pèsent 650 g et les témoins 850 g. COMLINE et EDWARDS - 1965 - ont opéré des veaux de 9 jours, un de ces animaux a survécu 3 ans et demi et a atteint 160 kg (Témoins 530 kg). Chez de jeunes porcs hypophyséoprives (FORD et ANDERSON - 1965) on enregistre une augmentation de poids quotidienne de 200 g (Témoins 670 g). L'embryon de Mammifère comme l'embryon d'Oiseau peut se développer normalement en absence d'hypophyse. Des foetus de Rat et de Lapin décapités (JOST - 1951, DOMM et LEROY - 1955) ont, lorsqu'ils arrivent à terme, la même taille que les témoins.

L'hypophyse semble donc indispensable à une croissance post-natale normale des Poissons, Reptiles, Oiseaux et Mammifères, tandis que les embryons d'Amniotes, qui disposent à l'intérieur de l'oeuf d'une quantité très importante de réserves nutritives, ou bien qui sont nourris par l'organisme maternel, peuvent se développer normalement en l'absence d'hypophyse.

Il est certes tentant d'effectuer un rapprochement entre la croissance post-natale des larves d'Anoures et la croissance embryonnaire des Amniotes. Toutefois le cas des têtards d'Amphibiens est assez particulier. D'une part l'hypophyse de ces larves sécrète sans aucun doute un principe somatotrope (images histologiques chez *Alytes*, retard de croissance chez les têtards hypophysectomisés de nombreuses espèces), d'autre part leur développement n'est que le résultat d'un équilibre harmonieux entre croissance et morphogenèse. Nous nous bornerons à mentionner pour l'instant que si la croissance du têtard d'*Alytes* peut s'effectuer presque normalement sans hypophyse, chez l'animal entier cette glande n'est certainement pas dépourvue de fonctions auxogènes.

IV. Le retentissement de l'hypophysectomie sur les noyaux préoptiques. Les accumulations de matériel neuro - sécrétoire.

L'évolution des Noyaux préoptiques après hypophysectomie du têtard d'*Alytes* a été étudiée en détail par DISCLOS (1966). Les noyaux des cellules neurosécrétrices augmentent de volume et les péricaryons se chargent d'une quantité importante de granules aldéhyde-fuchsine positifs.

Les neurosécrétions cheminent dans l'hypothalamus en chapelets de gouttelettes toujours plus grosses que chez les témoins, et qui donnent en microscopie de très belles images. Chez quelques hypophyséoprives nous avons pu observer la coalescence de ces gouttelettes en grosses flaques qui stagnent au sein même du tissu nerveux hypothalamique (Fig. 30).

Lorsqu'on pratique l'ablation de l'hypophyse, l'infundibulum est mis brutalement en communication avec la cavité périencéphalique. Au bout de quelques jours, on observe très généralement l'obturation de l'ouverture béante par la fine membrane qui relie, chez le têtard entier, la *pars nervosa* au plancher encéphalique. Cette membrane, respectée par l'intervention chirurgicale, s'accole aux parois nerveuses de l'infundibulum à l'emplacement de l'éminence médiane sectionnée. Un rudiment d'infundibulum est ainsi reconstitué (Fig. 31). Les neurosécrétions qui cheminent dans l'hypothalamus viennent se grouper dans les parois infundibulaires mais ne semblent pas y séjourner longtemps. En effet, chez tous les hypophyséoprives que nous avons microtomisés et examinés, nous avons pu les voir quitter les parois de l'infundibulum. Cette sortie s'effectue selon différentes modalités. Dans quelques cas, de grosses gouttelettes font saillie hors des parois et se mélangent au liquide céphalorachidien de la cavité infundibulaire reformée. Le plus souvent, les neurosécrétions envahissent la membrane qui tapisse dorsalement l'hypothalamus, provoquant son hypertrophie, et parfois une sorte de hernie. Cette hernie emplie de matériel aldéhyde fuchsine positif est anatomiquement très comparable au lobe nerveux de l'animal intact, la membrane

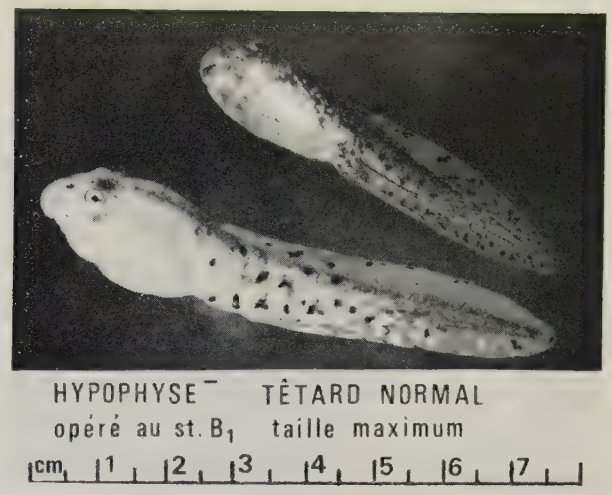


FIG. 29

HYPOPHYSEOPRIVE âgé de trois ans et demi (Taille à l'opération : 25 mm).

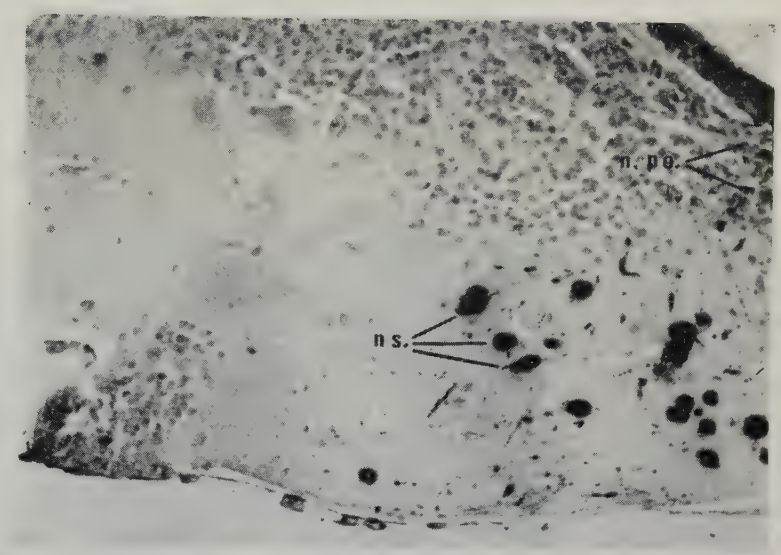


FIG. 30

HYPOTHALAMUS D'HYPOPHYSEOPRIVE. x 160.

Coupe parasagittale. Fuchsine paraldéhyde. Stagnation du matériel neurosécrétoire : ns. (Flaques noires). n.po. : noyau préoptique.

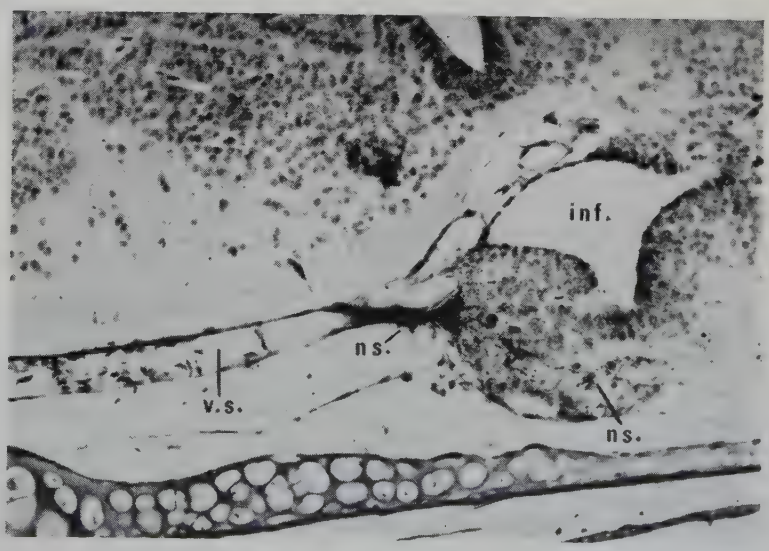


FIG. 31

REGION INFUNDIBULAIRE D'HYPOPHYSEOPRIVE. x 160.

Coupe parasagittale. Fuchsine paraldéhyde. Neurosécrétions passant directement dans un vaisseau sanguin. inf. : infundibulum, n.s. : neurosécrétions, v.s. : vaisseau sanguin.

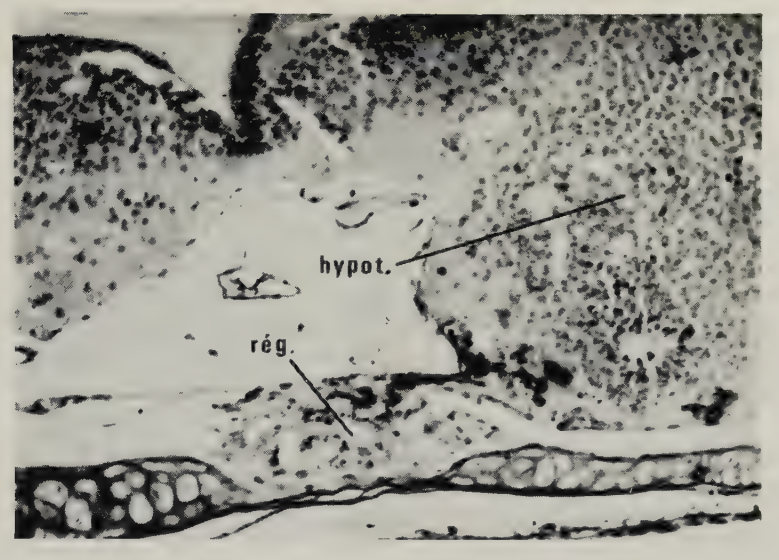


FIG. 32

x 160.

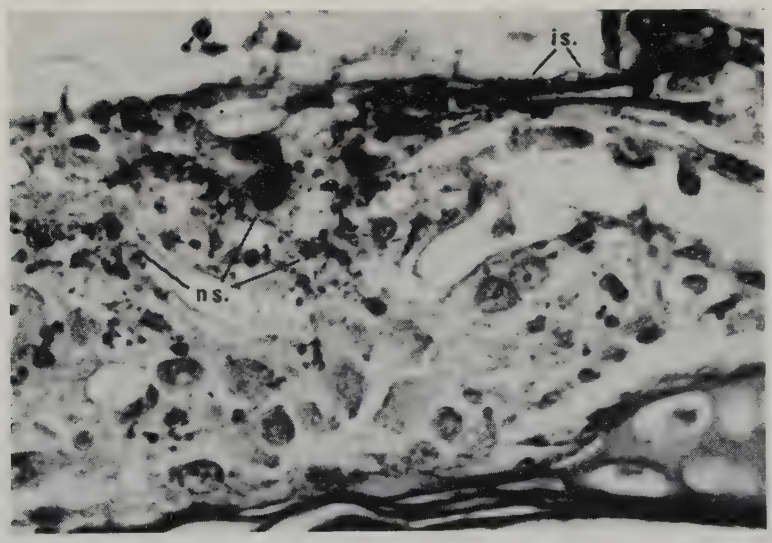


FIG. 33

x 640.

REGION HYPOTHALAMIQUE POSTERIEURE d'un têtard hypophyséoprive présentant un régénérat d'origine intermédiaire.

Coupe parasagittale. Fuchsine paraldéhyde.
Passage des neurosécrétions (taches noires) dans le régénérat.

hypot. : hypothalamus, is. : « isthme » de communication, n.s. : neurosécrétions, rég. : régénérat.

étant alors l'analogue de l'éminence médiane. Dans cette zone on trouve toujours des capillaires sanguins qui sont en contact soit avec la membrane soit avec le pseudo «lobe nerveux». Il est à peu près certain que ce voisinage permet aux neurosécrétions de passer dans le sang. Exceptionnellement, le matériel neurosécrétoire peut s'accumuler à l'extrémité des parois de l'infundibulum et pénétrer directement à l'intérieur d'un vaisseau sanguin (Fig. 31).

Chez quelques animaux, on note la présence d'un régénérat souvent volumineux et de structure peu caractéristique. Cette masse de tissu est toujours reliée au diencéphale par un isthme de faible épaisseur (Fig. 32). Tantôt située directement sous l'encéphale, tantôt plaquée sur le plancher crânien cette formation a une taille importante, notamment chez les vieux opérés, où ses dimensions sont supérieures à celles d'une hypophyse de têtard normal. De nombreuses gouttelettes de neurosécrétat cheminent à travers la zone de communication et se rassemblent dans ce régénérat (Fig. 33). Sa structure histologique n'est nullement comparable à celle de la *pars distalis* (les régénérations de *pars distalis* entraînent toujours une évolution morphogénétique des têtards, ce qui n'est pas le cas ici). Avec les différentes techniques utilisées il se colore de la même manière que le tissu nerveux. De semblables régénérations ont été observées chez certains Amphibiens adultes après ablation complète du lobe antérieur de l'hypophyse. Il s'agit vraisemblablement d'un fragment de lobe intermédiaire qui, tout en étant déconnecté, serait resté dans la boite crânienne lors de l'opération et aurait proliféré d'une façon désordonnée. Cette hypertrophie s'accompagne généralement d'une modification de la structure du tissu intermédiaire. Secondairement, des fibres nerveuses peuvent envahir le régénérat et reformer à son contact un nouveau lobe nerveux (Indications du Pr. E. LEGAIT que nous remercions d'avoir bien voulu examiner nos microphotographies). Notons cependant que la présence de cette formation (supposée d'origine intermédiaire) n'a jamais entraîné de changement dans la pigmentation des têtards qui conservent leur teinte caractéristique d'hypophyséoprive. Ces régénérats sont bien irrigués et nous avons toutes raisons de penser que les neurosécrétions qui s'y trouvent passent à travers les capillaires, leur accumulation n'étant jamais très importante. DIERICKX - 1965 - décrit de semblables régénérations chez des *Rana temporaria* adultes après extirpation de l'éminence médiane. SATHYANESAN - 1965 - a pu également observer ces régénérations chez des *Carassius auratus* hypophysectomisés.

Le matériel neurosécrétoire des têtards hypophysectomisés ne reste donc jamais dans l'hypothalamus. Il s'écoule dans le liquide céphalorachidien, ou directement dans le sang, selon divers processus que nous avons indiqués. (Deux ou trois de ces processus pouvant d'ailleurs se rencontrer simultanément chez le même animal).

V. Le retentissement de l'hypophysectomie sur l'activité thyroïdienne.

A) *Etude histologique.*

1°) Têtards hypophysectomisés à la naissance.

Nous avons réalisé deux expériences, la 1ère avec des têtards nés au printemps, la 2ème avec des animaux nés au début de l'automne. Afin d'avoir des lots homogènes nous avons utilisé dans les 2 cas des têtards provenant d'une seule ponte et éclos dans la nuit précédant le jour de l'opération (crapauds en semi-captivité). A maintes reprises nous avons fixé simultanément 2 hypophyséoprives et 2 témoins. Après la métamorphose des témoins, nous avons sacrifié périodiquement les derniers opérés. Tous les têtards fixés ont été microtomisés, les sections de thyroïde dessinées au microscope à projection et planimétrées en vue de calculer le volume total de cette glande. Pour apprécier l'activité des follicules thyroïdiens nous avions primitivement appliqué le test de LEVER (hauteur moyenne des épithéliums folliculaires). Ce test histométrique ne pouvait donner une idée exacte de l'activité thyroïdienne, car chez le têtard d'*Alytes*, l'accroissement de celle-ci est dû surtout à l'augmentation du nombre et de la taille des

follicules (les cellules atteignant leur hauteur maximum dès que les follicules deviennent actifs - Ch. II). Nous avons préféré choisir la section la plus grande pour chaque thyroide (coupe sagittale) : nous y avons compté tous les follicules différenciés, et mesuré , à l'aide d'un oculaire micrométrique, leur plus grand diamètre ainsi que la hauteur de leur épithélium. Pour chaque animal fixé nous avons donc relevé y compris son poids et sa taille, le volume total de ses 2 lobes thyroïdiens, et sur la coupe la plus grande, le nombre, le diamètre moyen et la hauteur épithéliale moyenne de tous les follicules constitués.

a) Têtards nés à la fin du printemps.

Eclosion dans la nuit du 4 au 5 juin 1965. Têtards déjà au stade B_1 . Taille moyenne : 16 mm, poids moyen : 73 mg.
- 20 têtards hypophysectomisés le 5.6.
- 15 témoins.

Les témoins se sont métamorphosés environ 100 jours après le début de l'experience. Les 2 derniers hypophyséoprives ont été fixés au bout d'un an. Nous avons rassemblé les différentes valeurs numériques obtenues, dans le tableau 16. En appendice à ces valeurs, nous avons ajouté au bas du tableau des données numériques concernant 2 vieux têtards hypophyséoprives (également opérés au stade B_1) âgés respectivement de 3 ans 6 mois et 3 ans 9 mois. Nous avons tracé les courbes de taille, de poids corporel et de volume thyroïdien en prenant pour chaque fixation la moyenne des valeurs concernant les 2 animaux : Courbes 4.

Chez les témoins, le volume thyroïdien augmente rapidement, après 3 mois de vie larvaire il est 100 fois plus élevé qu'à la naissance. Le nombre et le diamètre moyen des follicules actifs s'accroissent progressivement. A partir du stade B_3, certains follicules atteignent une grande taille ce qui explique les valeurs élevées de l'erreur type de la moyenne. Dans les follicules différenciés l'activité des cellules est importante dès le stade B_3 et à peu près constante jusqu'au stade F inclus (hauteur épithéliale moyenne comprise entre 14 et 15μ). (Fig. 34 et 35).

Chez les hypophyséoprives, la thyroïde se développe à un rythme extrêmement lent, bien que la croissance globale de ces animaux soit très proche de la normale. Quelques jours avant la métamorphose des témoins, les différents animaux fixés ont une taille et un poids semblables, mais la thyroïde des opérés est 20 fois plus petite que celle des têtards entiers. (Fig. 36 et 37). Au-delà de cette période, la croissance thyroïdienne se poursuit lentement. Après un an de vie larvaire son volume est encore 5 fois plus petit que celui atteint chez les témoins en 3 mois; chez des hypophyséoprives de 3 ans et demi, la différence, tout en étant moindre, est encore notable. Cet accroissement volumétrique de la thyroïde s'accompagne d'une différenciation structurale appréciable, mais de très loin inférieure à celle des témoins. Le nombre des follicules augmente progressivement, et les vésicules se remplissent de colloïde dans laquelle on peut observer quelques vacuoles de résorption. Le diamètre moyen des follicules est toujours beaucoup plus faible que chez les têtards entiers, et, sauf chez les vieux hypophyséoprives, on n'observe pas de follicules de très grande taille (valeurs plus faibles de l'erreur type de la moyenne). Toutefois il convient de souligner que chez tous les hypophyséoprives sans exception, les cellules folliculaires restent extrêmement petites. Quel que soit l'âge des opérés fixés, les hauteurs moyennes de leurs épithéliums folliculaires sont toujours comprises entre 6 et 7 μ (témoins entre 14 et 15 μ). (Fig. 37).

Un contrôle histologique au niveau de la partie encéphalique de tous les opérés fixés ne nous a révélé qu'un seul cas de régénération d'un fragment de *pars distalis* (têtard fixé le 51ème jour). La thyroïde de cet animal, d'un volume supérieur à celui enregistré chez les autres hypophyséoprives, présente à l'observation microscopique, des signes évidents d'une activité importante assez comparable à celle d'une thyroïde de témoin : diamètre folliculaire moyen et hauteur épithéliale moyenne relativement élevés, présence de quelques follicules de très grand diamètre.

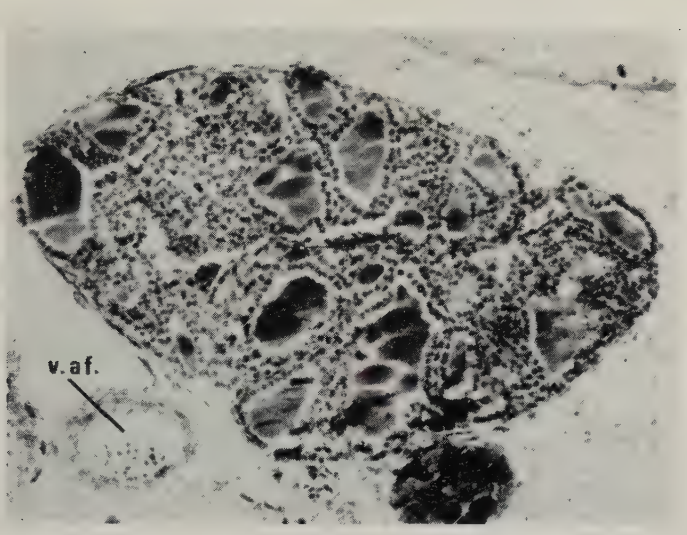


FIG. 34

x 136.

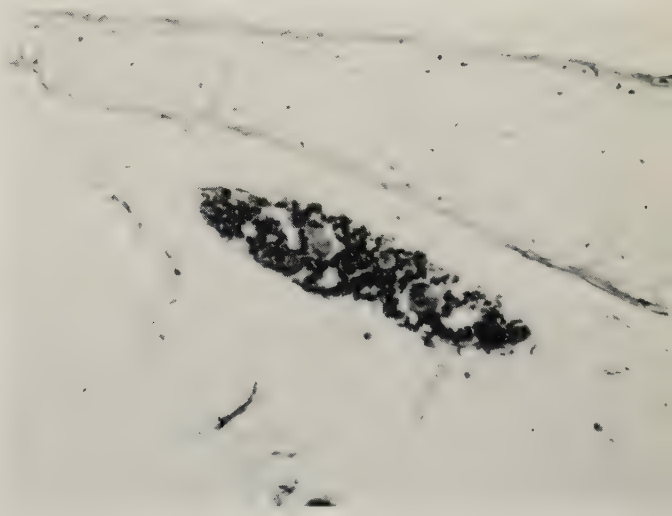


FIG. 36

x 136.

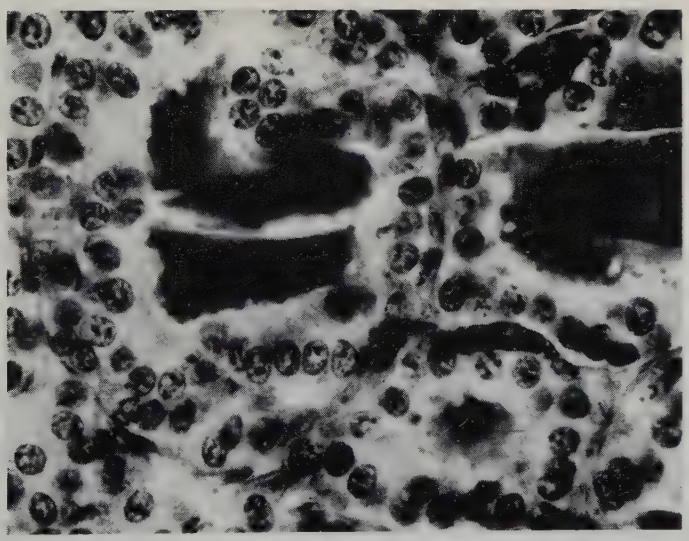


FIG. 35

x 640.

THYROIDE DE TEMOIN. STADE F.

Fixé le 94e jour. Follicules de grande taille, cellules hautes.
v. af. : vaisseau afférent d'un arc branchial.

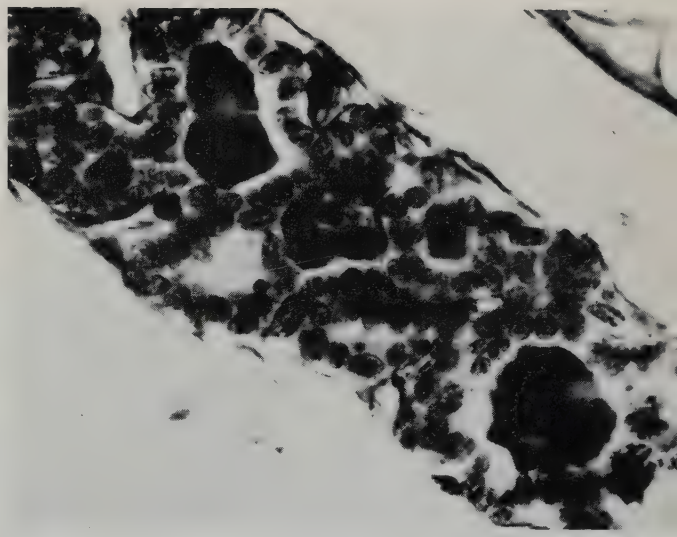


FIG. 37

x 640.

THYROIDE D'HYPOPHYSEOPRIVE, Stade B1.

Fixé le 94e jour. Thyroïde de petite taille. Follicules peu nombreux, diamètre réduit, épithéliums très plats.

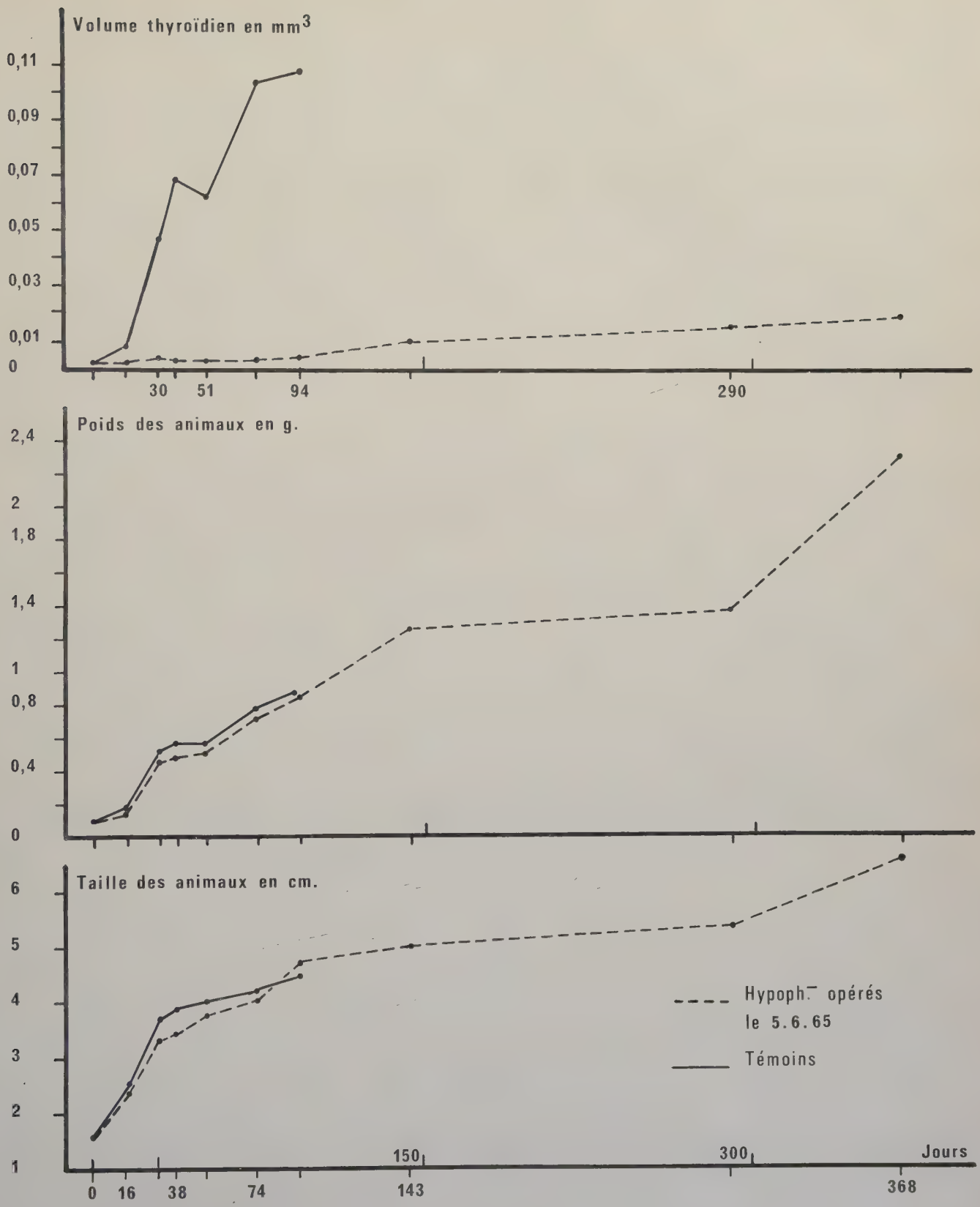
Date de fixation	Nbre jours après opération	20 HYPOPHYSEOPRIVES B_1					15 TEMOINS					
		Taille en mm	Poids en mg	Vol. thyr. en mm^3	Nbre de follic.	Diamètre follic. Hauteur épith. en μ	Taille en mm	Poids en mg	Stade	Vol. thyr. en mm^3	Nbre de follic.	Diamètre follic. Hauteur épith. en μ
5.6 1965	0						16	75	B_1	0,001	4	$21,84 \pm 2,62$ $7,80 \pm 0,52$
							17	80		0,001	6	$20,10 \pm 2,49$ $6,93 \pm 0,48$
21. 6	16	23	132	0,002	6	$22,36 \pm 1,48$ * $6,53 \pm 0,29$	25	163	B_2	0,008	8	$31,20 \pm 1,56$ $10,40 \pm 0,78$
		24	151	0,002	6	$24,26 \pm 1,27$ $6,58 \pm 0,35$	26	187		0,011	10	$30,34 \pm 2,06$ $11,06 \pm 0,59$
5.7	30	33	442	0,004	8	$22,12 \pm 1,62$ $6,61 \pm 0,20$	37	508	B_3	0,048	12	$53,04 \pm 3,07$ $14,42 \pm 0,66$
		33	455	0,005	10	$22,95 \pm 1,09$ $6,76 \pm 0,23$	38	526		0,045	15	$50,72 \pm 4,02$ $14,25 \pm 0,61$
13.7	38	34	463	0,003	8	$24,86 \pm 1,95$ $6,49 \pm 0,19$	38	543	C	0,072	20	$58,24 \pm 6,80$ $13,44 \pm 0,70$
		35	481	0,004	9	$26,80 \pm 2,30$ $7,16 \pm 0,36$	39	540		0,065	19	$56,79 \pm 5,30$ $14,15 \pm 0,56$
26.7	51	37	496	0,003	8	$23,92 \pm 1,71$ $6,50 \pm 0,26$	40	534	C	0,060	18	$56,87 \pm 5,10$ $13,61 \pm 0,45$
		38	510	0,026 (1)	14	$59,42 \pm 6,88$ $12,74 \pm 0,42$	40	551		0,064	23	$60,16 \pm 5,94$ $14,90 \pm 0,39$
18.8	74						42	760	D	0,109	27	$66,56 \pm 6,27$ $14,17 \pm 0,32$
		40	702	0,004	11	$33,65 \pm 2,46$ $6,81 \pm 0,32$	43	785		0,098	26	$62,74 \pm 6,05$ $14,12 \pm 0,39$
7.9	94						45	830	F	0,102	22	$74,12 \pm 5,36$ $14,19 \pm 0,28$
		47	854	0,005	9	$29,58 \pm 2,29$ $7,85 \pm 0,39$	45	841		0,112	29	$76,91 \pm 6,17$ $14,83 \pm 0,34$
25.10	143	50	1243	0,010	12	$29,46 \pm 2,25$ $6,58 \pm 0,23$						
		51	1345	0,013	10	$27,76 \pm 1,95$ $7,02 \pm 0,24$						
30.10	148	36	412	0,002 (2)	8	$22,18 \pm 1,54$ $6,47 \pm 0,22$						
		36	430	0,003	8	$23,65 \pm 1,76$ $6,70 \pm 0,21$						

* : Erreur-type de la moyenne

(1) Présence d'un régénérat de pars distalis

(2) Têtards hypotrophiques

- TABLEAU 16 -


Volume thyroïdien en mm3
0,11
0,09
0,07
0,05
0,03
0,01
0
30
51
94
290
Poids des animaux en g.
2,4
2
1,8
1,4
1
0,8
0,4
0
Taille des animaux en cm.
6
5
4
3
2
1
Hypoph⁻ opérés
le 5.6.65
Témoins
150
300
Jours
0
16
38
74
143
368

Courbes 4

Les thyroïdes des deux opérés hypotrophiques fixés le 148ème jour sont beaucoup plus petites que celles des autres hypophyséoprives de même âge, leurs follicules sont moins nombreux et d'un diamètre plus faible.

b) Têtards nés au début de l'automne.

Eclosion dans la nuit du 5 au 6 octobre 1965.

Têtards au stade B_1. Taille moyenne : 18 mm. Poids moyen : 86 mg.

- 35 têtards hypophysectomisés le 6.10
- 30 témoins.

Résultats numériques obtenus tableau 17 et courbes 5.

La croissance des têtards hypophysectomisés est sub-normale, seul un léger déficit de poids est à signaler.

Le développement thyroïdien des témoins est beaucoup plus modéré que chez les animaux nés au printemps. Pendant l'automne la croissance volumétrique de la thyroïde est lente, elle est nulle durant toute la période hivernale, les animaux étant alors bloqués au stade B_3. Les follicules n'augmentent ni de nombre ni de taille, la hauteur de leur épithélium ne dépasse guère 11 μ en moyenne. Les follicules de grand diamètre sont rares. Au printemps, la reprise de la morphogenèse est concomitante d'un accroissement assez rapide du volume de la thyroïde, de la différenciation de nouveaux follicules, et de l'augmentation de taille des follicules préexistants. Les cellules folliculaires deviennent plus hautes, entre 14 et 15 μ. La comparaison des tableaux 16 et 17 montre que les thyroïdes des têtards entiers ont pendant le «climax» approximativement le même volume et la même configuration histologique, aussi bien chez les animaux qui se métamorphosent en été que chez ceux qui se métamorphosent l'année suivante. Le développement global est le même, mais dans le 1er cas il dure 3 mois, dans le second 7 mois.

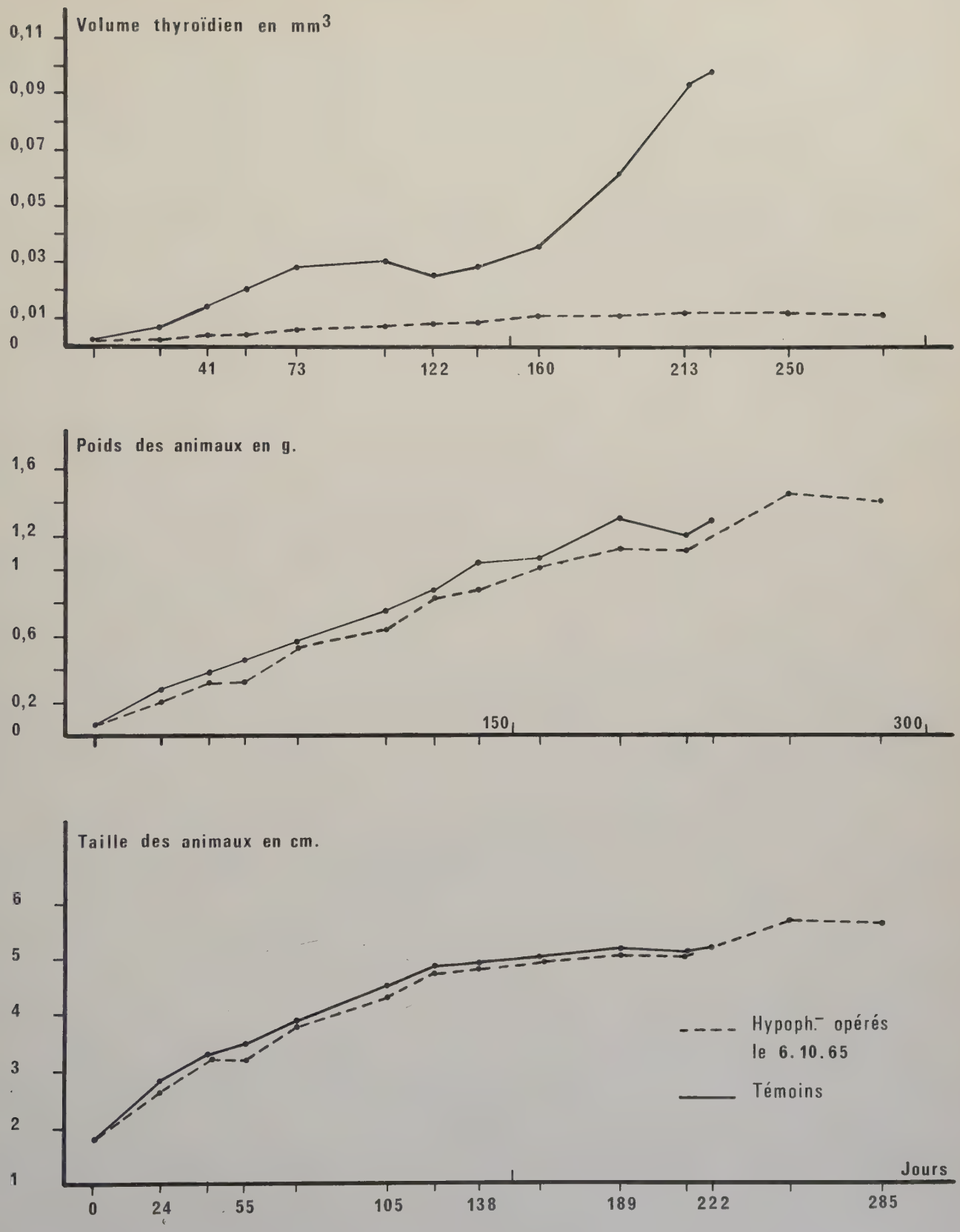
En ce qui concerne les hypophyséoprives, les résultats obtenus sont tout à fait identiques à ceux enregistrés dans l'expérience précédente. L'accroissement de taille et la différenciation des thyroïdes se sont poursuivis d'une façon continue et selon le même rythme extrêmement lent. Les courbes 4 et 5 des volumes thyroïdiens sont superposables d'une façon presque parfaite. Les épithéliums folliculaires sont toujours restés extrêmement plats (moyenne voisine de 7 μ).

2°) Têtards hypophysectomisés tardivement.

Chez ces animaux, nous n'avons pas réalisé d'étude systématique comparable à celles décrites ci-dessus. Nous rapporterons simplement quelques valeurs de volume thyroïdien enregistrées pour une série de têtards hypophysectomisés au stade B_2, plus de 3 mois après leur naissance, et fixés périodiquement. (Tableau 18).

Taille moyenne 47 mm. Poids moyen 1·092 mg.

- 12 hypophysectomisés le 21.1.64
- 12 témoins.


Volume thyroïdien en mm3
0,11
0,09
0,07
0,05
0,03
0,01
0
41
73
122
160
213
250
Poids des animaux en g.
1,6
1,2
1
0,6
0,2
0
150
300
Taille des animaux en cm.
6
5
4
3
2
1
0
24
55
105
138
189
222
285
Jours
Hypoph.- opérés le 6.10.65
Témoins

Courbes 5

Date de fixation	Nbre jours après opér.	35 HYPOPHYSEOPRIVES B_1					30 TEMOINS					
		Taille en mm	Poids en mg	Vol. thyr. en mm^3	Nbre de follic.	Diamètre follic. Hauteur épith. en μ	Taille en mm	Poids en mg	Stade	Vol. thyr. en mm^3	Nbre de follic.	Diamètre follic. Hauteur épith. en μ
6.10 1965	0						18	80	B_1	0,001	5	$26,75 \pm 2,04$ $6,21 \pm 0,42$
							18	87		0,001	5	$28,04 \pm 1,77$ $6,03 \pm 0,53$
30.10	24	27	204	0,002	6	$25,13 \pm 1,54$ * $6,78 \pm 0,31$	28	251	B_1	0,007	7	$44,26 \pm 2,56$ $7,75 \pm 0,55$
		27	215	0,003	5	$28,42 \pm 1,58$ $7,14 \pm 0,27$	29	286		0,007	9	$42,66 \pm 2,31$ $7,18 \pm 0,40$
16.11	41	32	310	0,004	9	$24,85 \pm 1,45$ $6,79 \pm 0,25$	33	372	B_2	0,015	15	$46,07 \pm 1,98$ $10,24 \pm 0,38$
		34	384	0,004	11	$29,07 \pm 1,60$ $7,31 \pm 0,21$	33	394		0,014	16	$44,88 \pm 2,19$ $11,20 \pm 0,31$
30.11	55	32	307	0,004	9	$25,36 \pm 1,55$ $6,72 \pm 0,24$	35	416	B_2	0,018	14	$45,37 \pm 2,75$ $10,84 \pm 0,42$
		33	355	0,005	11	$28,95 \pm 1,64$ $7,32 \pm 0,29$	35	460		0,022	16	$48,95 \pm 3,10$ $11,26 \pm 0,40$
18.12	73	38	542	0,006	11	$30,39 \pm 1,83$ $7,17 \pm 0,25$	38	565	B_3	0,025	18	$49,01 \pm 2,24$ $10,92 \pm 0,32$
		39	611	0,007	12	$35,78 \pm 1,90$ $7,50 \pm 0,33$	40	620		0,032	16	$53,26 \pm 2,43$ $11,94 \pm 0,36$
19.1 1966	105	42	600	0,005	14	$35,45 \pm 2,07$ $7,46 \pm 0,30$	45	750	B_3	0,033	12	$58,33 \pm 3,32$ $11,69 \pm 0,29$
		44	679	0,009	16	$35,57 \pm 2,12$ $7,02 \pm 0,31$	45	775		0,029	18	$50,46 \pm 3,15$ $11,03 \pm 0,31$
5.2	122	47	801	0,006	10	$33,29 \pm 1,98$ $7,37 \pm 0,27$	48	805	B_3	0,020	15	$46,27 \pm 2,88$ $10,88 \pm 0,38$
		48	860	0,012	17	$31,84 \pm 2,05$ $6,99 \pm 0,21$	49	932		0,030	21	$48,55 \pm 3,09$ $11,10 \pm 0,40$
21.2	138	47	827	0,009	15	$34,10 \pm 2,25$ $6,83 \pm 0,20$	49	1006	C	0,023	18	$36,91 \pm 2,97$ $10,47 \pm 0,35$
		49	870	0,010	13	$42,02 \pm 2,46$ $7,25 \pm 0,28$	49	1040		0,034	19	$51,23 \pm 3,46$ $10,72 \pm 0,35$
15.3	160	51	1017	0,012	16	$34,16 \pm 2,30$ $7,31 \pm 0,28$	50	1100	C	0,041	18	$53,06 \pm 3,36$ $12,50 \pm 0,41$
		51	1030	0,010	12	$32,59 \pm 2,19$ $6,90 \pm 0,25$	51	1065		0,052	20	$53,13 \pm 4,01$ $12,18 \pm 0,44$

- TABLEAU 17 -

Date de fixation	Nbre jours après opér.	35 HYPOPHYSEOPRIVES B_1				30 TEMOINS				
		Taille poids en mm en mg	Vol. thyr. en mm^3	Nbre de follic.	Diamètre follic. Hauteur épith. en μ	Taille Poids en mm en mg	Stade	Vol. thyr. en mm^3	Nbre de follic.	Diamètre follic. Hauteur épith. en μ
13.4	189	51 1140	0,009	12	$45,34 \pm 2,24$ $7,16 \pm 0,33$	52 1290	D	0,065	31	$46,70 \pm 4,24$ $13,75 \pm 0,39$
		52 1278	0,012	15	$35,64 \pm 1,94$ $7,12 \pm 0,30$	52 1315		0,079	32	$54,10 \pm 5,10$ $13,69 \pm 0,48$
7.5	213	50 987	0,010	18	$29,83 \pm 1,90$ $7,00 \pm 0,26$	50 1010	F	0,123	38	$57,15 \pm 5,59$ $14,32 \pm 0,50$
		52 1170	0,014	17	$37,71 \pm 2,19$ $6,69 \pm 0,21$	52 1340		0,085	29	$58,07 \pm 4,87$ $13,96 \pm 0,39$
15.5	222					51 1229	F	0,102	30	$62,19 \pm 5,14$ $13,85 \pm 0,38$
						53 1402		0,117	33	$59,00 \pm 5,42$ $14,24 \pm 0,35$
13.6	250	56 1411	0,013	16	$36,70 \pm 2,35$ $7,38 \pm 0,27$					
		58 1505	0,011	14	$34,25 \pm 2,30$ $6,21 \pm 0,20$					
18.7	285	55 1349	0,012	15	$35,44 \pm 2,38$ $6,24 \pm 0,22$					
		57 1477	0,010	13	$36,18 \pm 2,41$ $6,93 \pm 0,24$					

* Erreur-type de la moyenne

- TABLEAU 17 - (fin)

Nombre jours après opération lors de la fixation		0	4	16	30	55	88	118	130	151
Volume thyroïdien en mm3	Hypoph. -		0,030	0,027	0,025	0,030	0,032	0,029 0,034	0,034	0,036 0,038
	Témoins	0,025 0,028	0,028	0,032	0,030 St. C	0,054 St. C	0,076 St. D	0,101 St. E	0,095 St. F	0,123 St. F

Tableau 18.

D'après ces quelques données, il ne semble donc pas que l'hypophysectomie pratiquée chez des têtards relativement âgés, entraîne une atrophie de la thyroïde. On observe simplement une baisse considérable du taux de croissance thyroïdienne. Dès le 4ème jour post-opératoire, le ralentissement de l'activité des cellules folliculaires est manifeste, dans la colloïde quelques vacuoles de résorption persistent encore. Chez tous les opérés fixés au-delà du 4ème jour, les thyroïdes présentent des images de repos complet : épithélium folliculaire très plat, vacuoles extrêmement rares. L'aspect est identique à celui observé chez les têtards opérés précocement.

L'ablation de l'hypophyse n'entraîne pas chez le têtard d'*Alytes*, un blocage absolu du développement thyroïdien. Malgré l'absence d'hormone thyréotrope, leur thyroïde continue à croître légèrement. Cette croissance il est vrai est extrêmement faible; elle est si faible qu'après plus de 3 ans et demi de vie larvaire un hypophyséoprive a encore une thyroïde plus petite qu'un témoin âgé seulement de 3 mois. Bien que les cellules folliculaires soient toujours uniformément plates, il n'est pas impossible que ces thyroïdes soient le siège d'une certaine activité, en effet, l'augmentation du diamètre moyen des follicules entraîne l'apparition d'une quantité plus abondante de colloïde, colloïde à l'intérieur de laquelle on peut fréquemment observer quelques vacuoles de résorption.

Primitivement nous avions envisagé de reprendre cette étude sur une plus grande échelle, par exemple en opérant un grand nombre d'animaux et en fixant chaque fois 10 opérés et 10 témoins. Mais les différences déjà enregistrées entre le développement thyroïdien des hypophyséoprives et des têtards entiers étaient si nettes, que nous avons préféré aborder le problème en employant une méthode différente.

B) Analyse du métabolisme thyroïdien après injections d'Iode radioactif (131 I)

Cette étude a pu être réalisée grâce au concours de Mme CROIZET (Laboratoire de Physique nucléaire appliquée et Radiobiologie. Faculté de Médecine). La technique utilisée est celle décrite par MEYNIEL, BLANQUET *et al.* - 1965 - pour les thyroïdes de Mammifères. C'est une chromatographie sur colonne.

Les têtards subissent une injection intrapéritonéale de Na ^{131}I (10 μ C par animal), ils sont sacrifiés 24 heures après, leurs 2 lobes thyroïdiens sont prélevés. Les thyroïdes sont soumises à une hydrolyse pancréatique (pH. 8,4 à 37°) durant 48 heures. La radioactivité globale de l'hydrolysat est alors

mesurée. Une partie de cet hydrolysat est placée au sommet d'une colonne de résine anionique Dowex 1 X 2. La désorption des composés iodés est réalisée au moyen de 3 éluants successifs :

- acide chlorhydrique-butanol permettant d'isoler 3 fractions iodées organiques : protéines + peptides, M I T, D I T*
- salicylate de sodium qui isole l'iodure
- eau-éthanol-acide acétique qui permet d'éluer une 5ème fraction iodée : les iodothyronines.

Après avoir mesuré la radioactivité propre à chacune de ces 5 fractions, il est possible de calculer leur concentration respective par rapport à l'ensemble des composés iodés.

Parallèlement, une partie de l'hydrolysat initial est analysée par un appareil Technicon indiquant la nature et la concentration des différents acides aminés de la molécule de Thyroglobuline.

A la fin du mois de mai 1966, nous avons eu la chance de pouvoir récolter un lot relativement homogène d'environ 400 très jeunes têtards : stade B_1, taille moyenne 25 mm, poids moyen 165 mg, Les 1, 2, 3 et 4 juin nous avons hypophysectomisé 280 têtards, les 120 derniers étant gardés comme témoins. Les thyroïdes des hypophyséoprives ayant un développement extrêmement lent, nous avons été contraint d'attendre le mois d'octobre pour qu'il soit matériellement possible de les extirper (environ 0,010 mm3 à cette époque soit 0,005 mm3 pour chaque lobe). Afin que les témoins ne soient pas métamorphosés en octobre, nous les avons placés à partir du 1er juillet dans une enceinte à 8°, et ceci, pendant 2 semaines environ. Ce séjour relativement bref à basse température ayant suffisamment retardé leur morphogenèse, les témoins, au moment de l'analyse, ne se trouvaient qu'au stade E.

Au début du mois d'octobre nous avons administré l'^{131} I à 100 hypophyséoprives (moyenne: 52 mm, 1365 mg) et à 50 témoins (moyenne: 52 mm, 1350 mg), 24 heures plus tard nous les avons sacrifiés et avons prélevé leur thyroïde. Les autres têtards étaient gardés en réserve, en prévision d'un échec éventuel des analyses, la méthode de BLANQUET et MEYNIEL étant expérimentée pour la première fois sur des thyroïdes d'Amphibiens larvaires.

Dès la première expérience, nous avons obtenu des résultats positifs, et avons pu déterminer le taux de fixation de l'iode par les thyroïdes et leur composition relative en substances iodées(iodures, acides aminés). Tableau 19.

	Fixation à 24 h de ^{131}I	Protéines iodées	M I T	D I T	Iodures	Iodo-thyronines
Hypoph. -	0,5 %	2,6 %	54,4 %	28,4 %	12 %	2,6 %
Témoins	5,4 %	2,4 %	44,6 %	34,1 %	16 %	2,9 %

Tableau 19.

*M I T : Monoiodotyrosine. D I T : Diiodotyrosine.

Chez les têtards entiers, la molécule de thyroglobuline renferme 15 acides aminés, ces derniers ont tous été retrouvés dans la thyroïde des hypophyséoprives (Tableau 20).

Il ressort de cette expérimentation que chez les hypophysectomisés la fixation de ^{131} I est 10 fois moindre que chez les têtards normaux. L'hypophysectomie abaisse de 90 °/$_0$ l'activité de la thyroïde. Qualitativement les différents composés marquant les étapes de la formation des hormones thyroïdiennes se retrouvent de la même manière, et à des concentrations proportionnellement comparables, chez hypophyséoprives et témoins. Toutefois, le taux de monoiodotyrosine étant relativement plus élevé chez les têtards privés d'hypophyse, il semble qu'il y ait un certain ralentissement dans la synthèse des amino-acides iodés. Les quantités d'hormones thyroïdiennes (iodothyronines) élaborées par les opérés, et les témoins sont proportionnellement identiques.

La thyroïde du têtard privé d'hypophyse a donc, malgré son volume réduit et son aspect hypofonctionnel, une activité résiduelle correspondant au dixième de son activité globale chez le têtard normal.

C) Conclusions.

Les images histologiques présentées par la thyroïde du têtard d'*Alytes* hypophysectomisé sont assez semblables à celles décrites par ALLEN et SMITH pour leurs opérés. Chez les hypophyséoprives d'ALLEN : peu de colloïde et diamètre folliculaire moyen réduit de 1/2 ou des 5/7. Pour SMITH, la thyroïde des têtards privés d'hypophyse a un poids équivalent au 1/16 de celui de thyroïdes normales (Poids de maquettes reconstituées à partir des préparations histologiques); ses follicules, de petite taille, sont assez souvent séparés les uns des autres par de larges espaces vides.

Quelques études du métabolisme thyroïdien ont été réalisées chez des Amphibiens hypophysectomisés, principalement chez des adultes. Chez les têtards, seul le métabolisme des thyroïdes normales a été bien étudié : SHELLABARGER et BROWN - 1959 - (têtards de *Xenopus*). FLICKINGER - 1964 - (têtards de grenouille, espèce non précisée) détecte d'abord M I T, au stade du bourgeon caudal, puis D I T dans des larves de 11 mm et enfin les thyronines chez des têtards de 16 mm. KAYE - 1960 - (têtards de *Rana pipiens*) met en évidence par autoradiographie la fixation d'^{131} I au niveau de la thyroïde de têtards entiers ou privés d'hypophyse. Chez ces derniers, les traces laissées par ^{131} I sur le film radiosensible, bien que de faibles dimensions, traduisent cependant une légère activité thyroïdienne. VAN DONGEN, JØRGENSEN *et al.* - 1966 - injectent ^{131} I à des *Bufo bufo* adultes entiers ou hypophysectomisés. L'activité est mesurée 7 jours plus tard par scintillographie : la fixation d'iode est réduite de moitié, chez les mâles hypophyséoprives, et des 4/5 chez les femelles. ROSENKILDE - 1964 - 1967, également chez *Bufo bufo* adulte, constate que si la fixation d'iode est fortement ralentie chez les hypophyséoprives le pourcentage relatif de Thyronines est néanmoins le même que chez les témoins.

Les constatations que nous avons pu faire à propos du développement et de l'activité thyroïdienne du têtard d'*Alytes* privé d'hypophyse sont donc tout à fait en accord avec les résultats enregistrés chez d'autres Amphibiens.

En l'absence de stimulation thyréotrope d'origine hypophysaire, la thyroïde du têtard d'*Alytes* est donc capable de se développer et de se différencier lentement. Malgré l'aspect hypofonctionnel de ses follicules elle peut assurer 1/10 du taux normal de synthèse des hormones thyroïdiennes. La quantité d'hormones produites est néanmoins insuffisante pour permettre la moindre évolution morphogénétique, notamment en ce qui concerne les ébauches des pattes postérieures qui restent à l'état de minuscules bourgeons et ce, en dépit d'une croissance générale importante.

Acides aminés	Témoins (milli mol. par litre d'hydrolysat)	Hypophyséoprives (milli mol. par litre d'hydrolysat)
Acide aspartique	0,17	0,11
Thréonine	0,32	0,22
Sérine	0,50	0,39
Acide glutamique	0,35	0,25
Glycine	0,38	0,29
Alanine	0,42	0,32
Cystine	0,025	0,025
Valine	0,30	0,23
Méthionine	0,08	0,06
Isoleucine	0,22	0,09
Leucine	0,43	0,43
Tyrosine	0,20	0,14
Phénylalanine	0,21	0,15
Histidine	0,44	0,40
Arginine	0,12	0,10

Tableau 20.

L'aspect hypofonctionnel et le métabolisme réduit de la thyroïde ont été observés à des degrés divers chez différents vertébrés hypophysectomisés. Chez les Poissons, d'une manière générale il y a toujours réduction du nombre et de la taille des follicules, et aplatissement très marqué des épithéliums : VIVIEN - 1941 (*Gobius paganellus*), FONTAINE - 1953 (*Anguilla anguilla*), CHAVIN - 1956 (*Carassius auratus*), HANDIN *et al.* - 1964 (*Tilapia mossambica*) et BELSARE - 1965 (*Ophicephalus punctatus*). La thyroïde des Oiseaux semble jouir chez quelques espèces d'une certaine indépendance vis à vis de l'hypophyse. BAYLE et ASSENMACHER - 1967 : chez le canard de Pékin hypophyséoprive la fixation d' ^{131}I est réduite de 95 °/$_{0}$ par rapport au taux normal, alors que chez la Caille elle est diminuée de 78 °/$_{0}$, et seulement de 34 °/$_{0}$ chez le Pigeon. Toutefois les synthèses sont déprimées. La thyroïde de Mammifères, bien que très liée à l'hypophyse, est néanmoins capable de se développer lentement en l'absence d'hormone thyréotrope; elle peut être le siège d'une légère activité. FOOTE et FOOTE - 1949 - n'observent que peu de changement dans le développement individuel des follicules chez les embryons d'Hamster décapités. CLAYTON et WORDEN - 1960 : en 1 an, la thyroïde d'un Cobaye hypophysectomisé grossit de 14 mg (témoin 25 mg). RANDALL et ALBERT - 1951 : chez les Rats privés d'hypophyse la fixation d'iode par la thyroïde est réduite de 88 °/$_{0}$.

VI. La réactivité des têtards hypophyséoprives à différents traitements hormonaux.

Nous avons réalisé quelques séries d'expériences en traitant les animaux par la thyroxine, l'hormone thyréotrope (TSH), l'hormone somatotrope (STH) ou la Prolactine. Ces traitements ont été également appliqués à quelques hypophyséoprives âgés, afin de tester la réactivité de leurs tissus.

A) Réactivité à la thyroxine et à la TSH.

Au début du mois de janvier 1966, nous avons réparti des têtards de stade B_3 (moyenne : 37 mm, 485 mg) en 5 lots de 15 animaux chacun. Les représentants de 2 lots ont été hypophysectomisés le 4.1.66, les traitements ont débuté le 17.1. La thyroxine (DL. Thyroxine sodique. HOFFMANN LA ROCHE) en solution dans l'eau des cristallisoirs a été utilisée à faible concentration : 1 pour 20 millions, de manière à assurer aux têtards une métamorphose relativement harmonieuse. La TSH (Hormone thyréotrope de Mammifères. CHOAY) a été injectée intrapéritonéalement 0,1 cm3 (0,2 unités Rowlands Parkes) une fois par semaine.

Nous avons complété cette expérience en associant 2 lots de têtards hypophysectomisés au stade D en juin 1964, et âgés de 1 an 8 mois environ (moyenne : 60 mm, 2 073 mg).

lot 1 : 15 témoins
lot 2 : 15 têtards entiers + thyroxine
lot 3 : 15 têtards entiers + TSH
lot 4 : 15 hypophyséoprives + thyroxine
lot 5 : 15 hypophyséoprives + TSH
lot 6 : 8 hypophyséoprives d'1 an 8 mois + thyroxine
lot 7 : 8 hypophyséoprives d'1 an 8 mois + TSH

Les stades des animaux ont été périodiquement relevés, les différentes moyennes de stades calculées pour chaque lot et groupées dans le tableau 21.

Les accélérations de la morphogenèse provoquées tant par la thyroxine que par la TSH sont identiques chez les têtards entiers et chez les hypophyséoprives (Fig. 38). Par rapport aux témoins qui se sont métamorphosés à la fin mai, l'accélération a été de 3 mois avec la thyroxine, et de 2 mois avec

Date	Nombre de jours	Témoins	Entiers + Thyroxine	Entiers + T S H	Hypoph.- + Thyroxine	Hypoph.- + T S H	Hypoph.- anciens + Thyroxine	Hypoph.- anciens + T S H
17.1.66	0	B_3	B_3	B_3	B_3	B_3	D	D
23.1	6		C		C			
31.1	14		D	C	D			
2.2	16				E		E	
3.2	17		E					
7.2	21		F	D	F	C	F	E
14.2	28		G		G	D	G	
16.2	30							F
21.2	35		Mét.	E				G
28.2	42					E		
2.3	44			F				
6.3	48					F		
8.3	50			G				
12.3	54	C		Mét.		G		
28.3	70	D						
23.4	96	E						
4.5	107	F						
22.5	125	Mét.						

Tableau 21.

la TSH. Toutefois, alors que chez les têtards entiers la métamorphose a été l'aboutissement normal de ces traitements, chez les opérés nous n'avons pas obtenu un seul petit crapaud.

Dans le lot 4 (opérés + thyroxine), 5 animaux sont morts à des stades variés, 10 ont atteint le stade G, mais ils ont succombé avant que ne soit achevée la régression caudale et aucun n' a pu accéder à la vie aérienne (comme cela se produit parfois chez certains têtards normaux qui sortent de l'eau alors que leur queue n'a pas complètement disparu). Mêmes résultats à un mois d'intervalle avec les opérés traités par la TSH (lot 5), 9 têtards ont atteint le stade G et sont morts avant que ne soit terminée la métamorphose. Lorsque les animaux meurent, leur queue est généralement réduite de moitié ou des 2/3, elle ne mesure plus que 1,5 ou 1 cm.

Chez les vieux hypophyséoprives, sous l'influence de la thyroxine ou de la TSH la morphogenèse est capable de se poursuivre et de s'accélérer comme chez un têtard entier, et ce, malgré un blocage antérieur de plus d'un an et demi (Fig. 39). Avec la thyroxine la morphogenèse s'est effectuée dans le même laps de temps que chez les jeunes opérés, avec la TSH l'accélération a été sensiblement plus vive. Cependant comme pour les 2 lots précédents, la mort des opérés est survenue avant la régression complète de la queue.

La mort des hypophyséoprives avant la disparition totale de la queue est assez étrange. Lorsque l'on emploie de fortes doses de thyroxine on constate souvent la mort des têtards entiers, mais ce sont toujours des animaux monstrueux. Cela ne semble pas être le cas dans cette expérience. A une exception près (Fig. 38) nous n'avons pas obtenu de monstre, têtards entiers et hypophysectomisés ont eu une morphogenèse relativement harmonieuse; tout au plus chez les hypophyséoprives, peut-on noter une régression moins importante des branchies qui font généralement saillie par l'orifice de sortie des pattes antérieures.

Les tissus du têtard récemment privé d'hypophyse sont donc parfaitement capables de réagir à l'action de la thyroxine; la thyroïde de l'animal peut retrouver une activité sub-normale par la stimulation de TSH exogène (Résultats analogues obtenus par KOLLROS - 1963 - avec des têtards de *Rana pipiens* hypophysectomisés, au stade du bourgeon caudal). Chez les vieux hypophyséoprives, les tissus ont conservé leur potentialité de différenciation et la thyroïde son pouvoir sécréteur. Toutefois, la présence de l'hypophyse semble être très importante pour l'achèvement de la métamorphose du têtard d'*Alytes*, probablement parce qu'elle seule peut assurer en cette période critique une régulation harmonieuse de l'équilibre hormonal. Nous nous garderons bien de conclure que cette présence est indispensable, car ce problème nécessiterait à lui seul, une étude très complète avec différentes doses d'hormones et des modifications de ces doses en cours d'expérimentation. En effet, il ressort de nombreuses expériences anciennes, que des têtards hypophysectomisés appartenant à diverses espèces, peuvent se métamorphoser après injections d'extraits hypophysaires de boeuf (SMITH et SMITH - 1922 - 1923) ou d'extraits thyroïdiens (SPAUL - 1928).

B) Réactivité à l'hormone somatotrope.

La croissance sub-normale du têtard d'*Alytes* hypophysectomisé est en elle-même assez surprenante. Il est logique de se demander si la *pars distalis* du têtard entier sécrète ou non un principe somatotrope. Les images histologiques (Ch. II) permettent de toute évidence de répondre par l'affirmative. Les tissus du têtard sont-ils sensibles à l'hormone de croissance ? BOUNHIOL, DISCLOSet DISCLOS - 1959 - ayant injecté de l'hormone somatotrope à des têtards d'*Alytes* entiers, ont enregistré une croissance supérieure à la normale, mais la métamorphose de leurs animaux étant toujours beaucoup plus précoce que celle des témoins, la surcroissance ne fut jamais spectaculaire. Nous avons pensé qu'il serait intéressant de renouveler l'expérience sur nos hypophyséoprives, animaux à morphogenèse bloquée, et ainsi d'étudier les effets d'un traitement de longue durée.

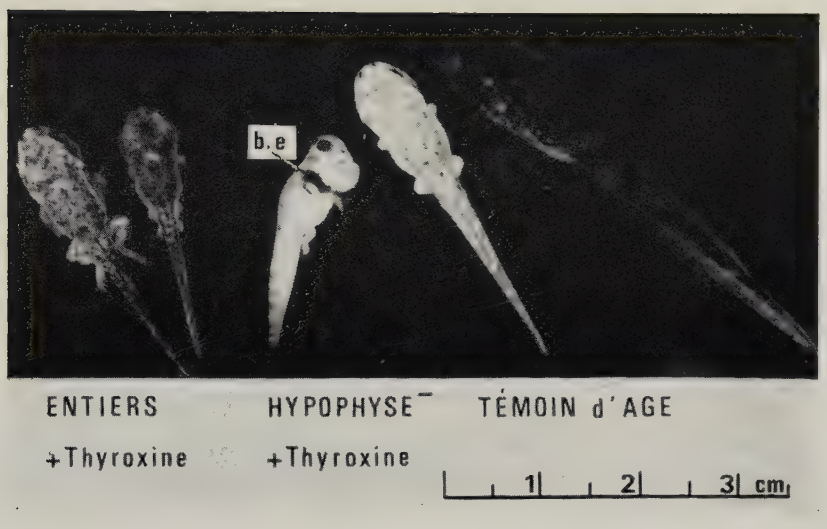


FIG. 38

TETARDS ENTIERS ET HYPOPHYSECTOMISES TRAITES PAR LA THYROXINE.
Un des hypophyséoprives est monstrueux avec branchies externes. (b.e.).

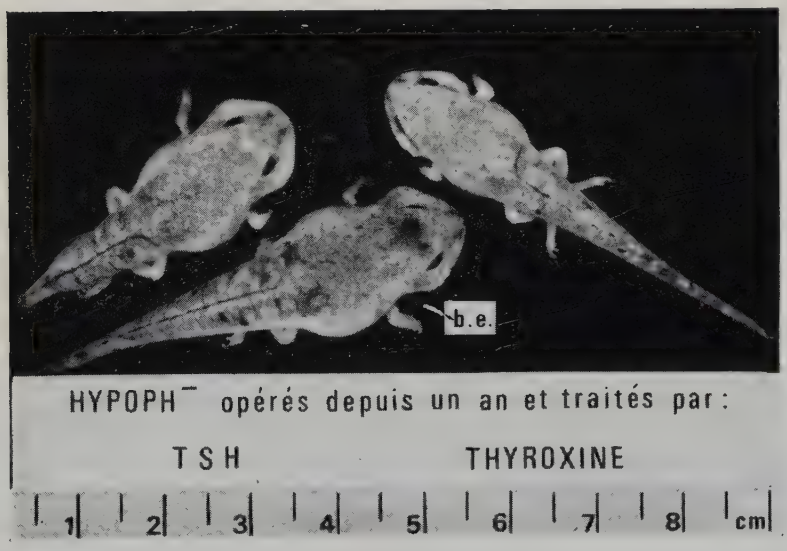


FIG. 39

HYPOPHYSEOPRIVES TRAITES PAR L'HORMONE THYREOTROPE (TSH) ET LA THYROXINE UN AN APRES L'OPERATION.
Tous trois présentent des branchies externes (b.e.).

1°) Action de l'hormone somatotrope (STH) sur de jeunes hypophyséoprives.

Nous avons utilisé un lot de têtards au stade B_3. Taille et poids moyens : 39 mm, 0,605 g.

- 12 hypophysectomisés le 1.8.63; mortalité nulle. 1ère injection de STH le 5.8 : «opérés traités».
- 8 têtards entiers traités par STH. 1ère injection le 5.8 : «témoins traités».
- 8 témoins.

L'hormone somatotrope est une hormone du commerce d'origine bovine : la «Somatormone» BYLA titrée à 50 unités-rat/cm3, en injections intrapéritonéales hebdomadaires. Au début de l'expérience, nous avons injecté 0,1 cm3 par animal et par semaine, puis les têtards étant devenus très gros, cette dose fut doublée dès le 28 octobre et portée à 0,3 cm3 à compter du 16 mars 1964. Les hypophyséoprives ont très bien supporté les injections d'hormone. Une dizaine de minutes après la piqûre, leur teinte claire dorée caractéristique s'assombrissait d'une manière intense, et ce, durant au moins 3 jours. Une telle réaction est certainement dûe à la présence d'hormone chromatotrope (MSH), impureté la plus commune des extraits hypophysaires commerciaux, comme le signale BAGNARA - 1958.

Les animaux ont été toisés et pesés régulièrement : résultats Tableau 22 et Courbes 6.

Les témoins se sont métamorphosés en moyenne le 23 septembre, leur taille et poids maximuns étaient d'environ 45 mm et 1 g. La croissance des «témoins traités» a été légèrement supérieure à celle des témoins, mais vu la rapidité de leur métamorphose (une dizaine de jours d'avance), ils n'ont pu recevoir que 4 injections de STH.

La croissance des «opérés traités» s'est poursuivie sans ralentissement jusqu'au mois de mai 1964. Modérée pendant les deux premiers mois de l'expérience, la croissance devint ensuite considérable. Le 18.5 (286ème jour) la taille moyenne était de 11,3 cm, le poids moyen de 11,272 g; ces valeurs moyennes ne furent jamais dépassées par la suite, malgré la persistance du traitement. Les décès ou les fixations d'animaux mourants se sont échelonnés du 10.1.64 (23ème injection) au 6.10.64 (58ème injection). Le 6 juillet (dernières valeurs du Tableau 22), il ne restait plus que 4 «opérés traités». Tous les têtards traités ont présenté une certaine évolution morphogénétique, au moment de leur mort, 8 d'entre eux avaient atteint le stade D, 2 le stade E, 1 le stade F avec «branchies externes» comme chez les hypophyséoprives thyroxinés ou traités par la TSH, 1 seul enfin s'est métamorphosé.

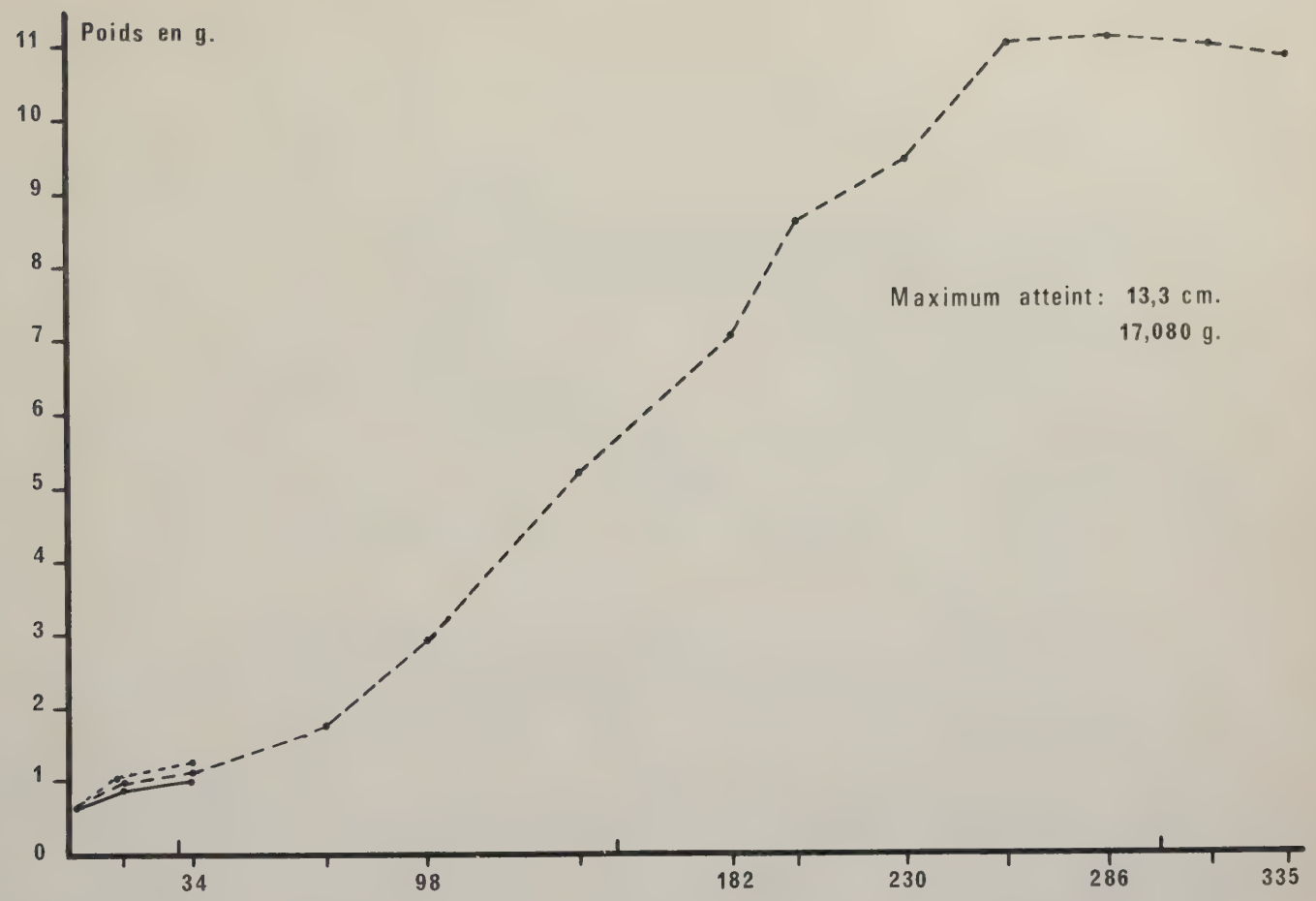
Trois têtards sont devenus gigantesques, tous trois étaient au stade D : 13 cm, 16,465 g (258ème jour); 13,1 cm, 16,455 g (286ème jour); 13,3 cm, 17,080 g (335ème jour), (Fig. 40). Comparés aux plus gros têtards d'*Alytes* normaux (ayant passé l'hiver sans se métamorphoser), et à fortiori aux témoins métamorphosés en septembre, ces géants ont des dimensions fort impressionnantes. Leur taille est double et leur poids environ 7 fois supérieur. Leur allure (comme celle des autres «opérés-traités») n'est pas monstrueuse, ces animaux sont bien proportionnés. Exemple : nous avons indiqué dans le tableau 23 le résultat de quelques mensurations effectuées sur un de ces géants et sur un têtard normal de taille maximum.

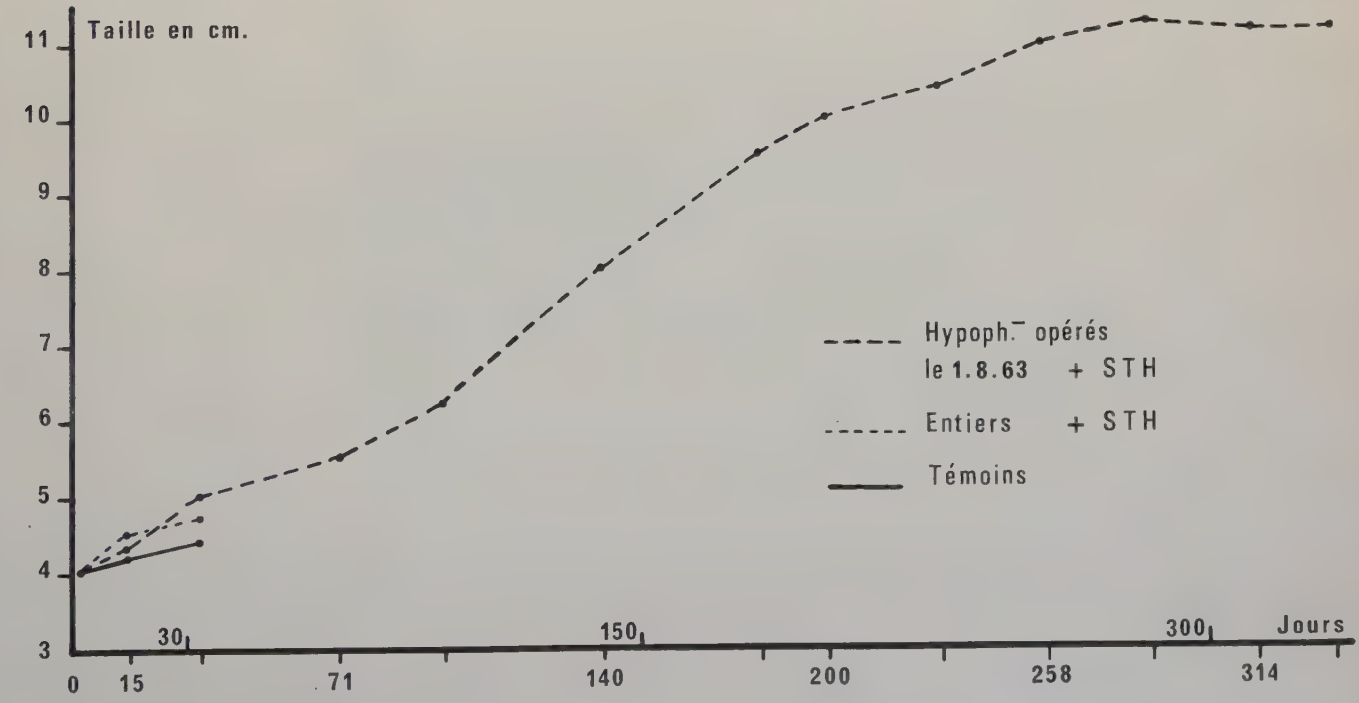
D'une manière générale, chez les «opérés traités» les différentes parties du corps et les organes internes ont une taille approximativement double de la taille normale à l'exception cependant de la vésicule biliaire et des pattes postérieures (au stade D). La vésicule biliaire de ces animaux est toujours très hypertrophiée, c'est une boule très dure qui fait saillie sur le flanc droit de l'animal, son diamètre est 4 fois supérieur à celui relevé chez les plus gros têtards normaux. Les pattes postérieures de tous les «opérés traités» ont atteint ou dépassé le stade D, leur développement, lors de la différenciation du stade B_3 au stade D a toujours été extrêmement faible. Les pattes des géants au stade D étaient beaucoup plus petites que celles d'un têtard normal de même stade.

DATE	Nombre de jours après le début de l'expérience	8 TEMOINS	8 ENTIERS + STH	12 HYPOPHYSEOPRIVES + STH	
		Taille (en mm) Poids (en g) (moyennes)	Taille (en mm) Poids (en g) (moyennes)	Taille (en mm) Poids (en g) (moyennes)	Poids et taille d'un des plus gros
20.8.63.	15	42,0 ± 0,9 * 0,885 ± 0,034	45,5 ± 0,8 1,010 ± 0,029	43,8 ± 0,9 0,934 ± 0,063	
8.9.	34	44,2 ± 0,8 0,990 ± 0,030	47,4 ± 0,6 1,285 ± 0,027	50,4 ± 1,0 1,146 ± 0,094	53 1,275
15.10.	71	Métamorphosé le 23.9.	Métamorphosé le 13.9.	55,0 ± 1,2 1,733 ± 0,140	62 2,440
11.11.	98			62,0 ± 1,8 2,934 ± 0,232	73 4,600
23.12.	140			80,3 ± 2,2 5,235 ± 0,473	99 8,895
3.2.64.	182			94,8 ± 3,1 7,133 ± 0,805	114 11,465
21.2.	200			100,3 ± 3,8 8,692 ± 0,927	120 13,650
23.3.	230			104,5 ± 4,0 9,539 ± 1,065	125 14,965
20.4.	258			110,1 ± 4,4 11,110 ± 1,097	130 16,465
18.5.	286			113,0 ± 4,9 11,272 ± 1,062	131 16,455
15.6.	314			112,2 ± 4,9 11,055 ± 1,026	Mort le 7. 6.
6.7.	335			112,5 ± 5,6 10,913 ± 1,949	

* Erreur-type de la moyenne

- TABLEAU 22 -


Poids en g.
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
Maximum atteint: 13,3 cm.
17,080 g.
34
98
182
230
286
335


Taille en cm.
11
10
9
8
7
6
5
4
3
Hypoph.⁻ opérés
le 1.8.63 + STH
Entiers + STH
Témoins
30
150
300
Jours
0
15
71
140
200
258
314

Courbes 6

	Taille Poids	Longueur du corps	Largeur du corps	Longueur pattes AR	Diamètre intestin	Ovaire longueur largeur	Houppe adipeuse longueur largeur	Foie + Vésicule biliaire	Vésicule biliaire Diamètre
«Opéré traité» St. D	13,1 cm 16,455 g	36 mm	23 mm	4 mm	2 mm	5,5 mm 2,5 mm	14 mm 11 mm	875 g 1 cm3	8,5 mm
Têtard entier St. D	6,5 cm 2,331 g	12 mm	12 mm	7 mm	1 mm	3 mm 1,5 mm	7 mm 5 mm	100 mg 0,2 cm3	2 mm

Tableau 23.

Chez les 4 animaux qui ont dépassé le stade D, la différenciation morphogénétique s'est toujours accompagnée d'une brusque croissance des membres pouvant atteindre une valeur double de la normale. Exemple : un des 4 «opérés traités» encore en vie en juillet 64 était de grande taille, ses pattes postérieures, au stade D, ne mesuraient que 4 mm. Elles se sont brusquement développées à la mi-août. Le 26.8 l'animal était au stade E, le 2.9 au stade F et le 25 septembre il se métamorphosait (Fig. 41). Comparé aux jeunes animaux de l'année se métamorphosant à cette époque, cet «opéré traité» était vraiment très gros et ses pattes bien proportionnées - longueur du corps : 37 mm et poids : 5,535 g; pattes avant : 19 mm, pattes arrière : 40 mm (jeune crapaud témoin - 19 mm, 0,720 g; pattes avant : 10 mm, pattes arrière : 24 mm.).

Etude histologique des «opérés traités».

3 têtards au stade D, et 3 des 4 animaux ayant dépassé ce stade ont été coupés et colorés.

a) Contrôle de l'hypophysectomie.

Nous avons pu noter chez les 3 animaux à forte évolution morphogénétique, la présence d'un petit fragment de *pars distalis* plaqué sous l'encéphale. Ces régénérats, aux dimensions beaucoup plus faibles que celles d'une *pars distalis* normale, renferment principalement des cellules acidophiles et quelques basophiles A (cellules à TSH) très développées.

Têtard mort le 4.3.64 (Stade E, pattes antérieures faisant saillie sous la peau).	-	Volume du fragment de *pars distalis*	: 0,010 mm 3
Têtard mort le 30.5.64 (Stade F)	-	d°	: 0,019 mm 3
Animal métamorphosé le 25.9.64	-	d°	: 0,013 mm 3
Têtard normal de stade F	-	Volume de la *pars distalis*	: 0,048 mm 3

FIG. 40

HYPOPHYSEOPRIVES GEANTS : traités par l'hormone somatotrope pendant huit mois. Remarquer la petite taille des pattes (restées au stade D) par rapport au reste du corps.

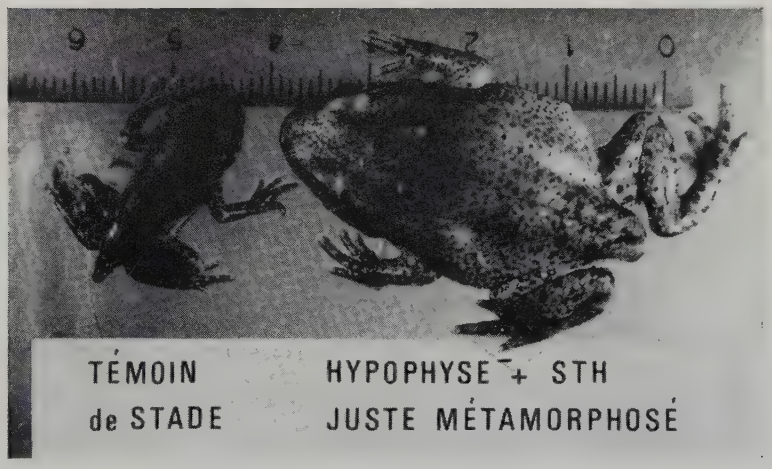


FIG. 41

HYPOPHYSEOPRIVE GEANT traité par l'hormone somatotrope et métamorphosé après plus d'un an de traitement (régénérat de pars distalis).

Chez les autres «opérés traités» pas de traces visibles de régénérat.

b) Aspect de la thyroïde.

Chez tous ces animaux fixés, la thyroïde est très grosse, son volume est plus de 10 fois supérieur à celui enregistré chez un têtard normal de stade F (0,1 mm3 environ). Les follicules très nombreux ont un diamètre moyen important, la colloïde présente un nombre élevé de vacuoles de résorption (Fig. 42). Alors que chez les têtards n'ayant pas dépassé le stade D les épithéliums folliculaires sont toujours assez bas (comme chez un hypophyséoprive non traité), chez les «opérés traités» de stade E ou F au contraire, la hauteur des cellules thyroïdiennes est plus importante (sans atteindre toutefois les valeurs relevées chez un témoin de stade F). Le volume de la thyroïde de quelques «opérés traités», le nombre, le diamètre moyen et la hauteur épithéliale moyenne des follicules de la coupe la plus grande, ont été mentionnés dans le tableau 24.

	Volume thyroïde en mm3	Nombre de follicules	Diamètre moyen des follicules en μ	Hauteur épithéliale moyenne en μ	Vacuoles de résorption
Mort au St. E le 4.3.64	1,197	58	120,61 ± 6,72*	13,10 ± 0,38	Très nombreuses
Fixé mourant St. F le 30,5.64	1,272	71	83,27 ± 6,42	10,35 ± 0,35	Nombreuses
Métamorphosé le 25.9 Fixé le 5.10.64	0,993	75	62,30 ± 5,26	6,54 ± 0,19	Absence
Mort au St. D le 7.6.64	1,046	78	58,22 ± 4,85	8,36 ± 0,29	Quantité moyenne
Mort au St. D le 6.7.64	1,118	74	66,41 ± 5,15	8,54 ± 0,31	Quantité moyenne

Tableau 24.

* Erreur-type de la moyenne.

c) Aspect de l'encéphale.

L'encéphale des «opérés traités» est approximativement deux fois plus grand que celui des têtards normaux de même stade, les proportions des différentes parties sont conservées. Toutefois cet accroissement de taille semble être principalement le résultat d'une prolifération névroglique, le nombre des neurones étant apparemment inchangé (des comptages de noyaux ont été effectués dans l'encéphale d'hypophyséoprives géants traités par la Prolactine, encéphale dont l'aspect est tout à fait identique à celui décrit ci-dessus). Dans les deux noyaux préoptiques, les cellules neurosécrétrices sont très riches en gra-

nules aldéhyde-fuchsine positifs (trait commun à tous les hypophyséoprives) mais leur nombre n'est pas supérieur à la normale. Les gouttelettes de neurosécrétat cheminant à l'intérieur de l'hypothalamus sont extrêmement abondantes (Fig. 43) et les modalités de sortie hors de l'encéphale du matériel neuro-sécrétoire identiques à celles déjà décrites.

d) Aspect des autres organes et tissus.

D'une manière générale l'hypercroissance des différents organes ou tissus ne s'effectue pas par un agrandissement cellulaire, elle est le résultat de la multiplication du nombre des cellules. (Mêmes observations que chez les géants traités par la Prolactine à propos desquels nous donnons des valeurs numériques Tableau 27).

Nous avons réalisé une expérience semblable avec des têtards nés en septembre 1963, et hypophysectomisés le 21.1.64 encore au St. B_1 (1ère injection le 3.2.64. Taille et poids moyens : 42 mm, 0,846 g). Nous avons obtenu les mêmes résultats que précédemment. La croissance devint rapidement importante, le maximum étant atteint au bout d'un an et 1 mois : 110 mm et 10,954 g. Tous les animaux sont passés du stade B_1 au stade D, leurs pattes postérieures demeurant très petites (4 mm). Après 1 an et 3 mois il ne restait plus que 4 survivants qui sont tous morts au stade E (pattes de 11 à 12 mm) de mai à août 1965.

2°) Action de l'hormone somatotrope sur des hypophyséoprives d'un an.

Nous avons appliqué le traitement par la STH le 13.12.65 à 6 têtards hypophysectomisés le 3.1.65 au stade C. Lors de la 1ère injection, leurs taille et poids moyens étaient de 75 mm et 3,252 g. Pendant les 4 premiers mois une forte croissance s'est manifestée, le 3.5.66 les moyennes étaient de 110 mm et 8,400 g. Au-delà de cette période, une brusque différenciation morphogénétique apparaissait, les 6 animaux atteignaient le stade E ou le stade F début juillet. La croissance s'arrêtait malgré la persistance des injections. Les 6 têtards étaient alors fixés. L'étude histologique ne révélait aucune trace de lambeau hypophysaire. Le fait contraire eut été d'ailleurs surprenant, car avant le début de l'expérience ces hypophyséoprives étaient restés environ 1 an sans présenter la moindre évolution de leurs pattes postérieures. Les thyroïdes des 6 têtards fixés sont de grande taille, leurs follicules nombreux et très gros, la hauteur moyenne des épithéliums est relativement importante : de 12 à 14 μ. Ces thyroïdes ont manifestement une forte activité.

Devant de tels résultats aussi étonnants nous nous sommes renseignés auprès des établissements BYLA producteurs de la «Somatormone». Cette hormone est effectivement impure, elle contient des traces de TSH. La présence de TSH est une cause possible de la différenciation morphogénétique des «opérés traités». Cela peut expliquer l'évolution des pattes postérieures, jusqu'au stade D, de tous les animaux sans exception, et dans quelques cas, avec l'action conjuguée d'un fragment de *pars distalis*, la poussée des pattes antérieures, voire même la métamorphose de ces têtards géants. Cela peut également expliquer la grande taille des thyroïdes, le développement et l'activité apparente de leurs follicules (Chez les têtards traités par la Prolactine, probablement plus pure, le volume de la thyroïde est beaucoup plus faible). Dans la dernière expérience citée, la brusque évolution morphogénétique est probablement imputable à une quantité plus importante de TSH dans la «Somatormone» qui provenait d'un lot de fabrication différent de celui utilisé jusqu'alors.

L'hormone somatotrope de Mammifères est donc capable d'induire une hypercroissance des têtards d'*Alytes* hypophysectomisés. Cette hypercroissance harmonieuse n'est pas illimitée, elle atteint un maximum au bout d'un an environ. La persistance du traitement, voire l'augmentation des doses sont

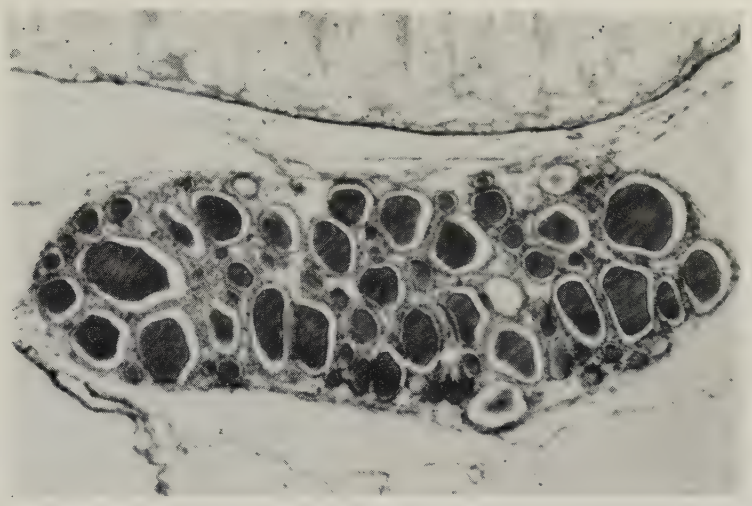


FIG. 42

THYROIDE D'HYPOPHYSEOPRIVE GEANT TRAITE PAR STH. x 64.
Glande de grande taille, follicules très nombreux, bien développés et riches en colloïde.

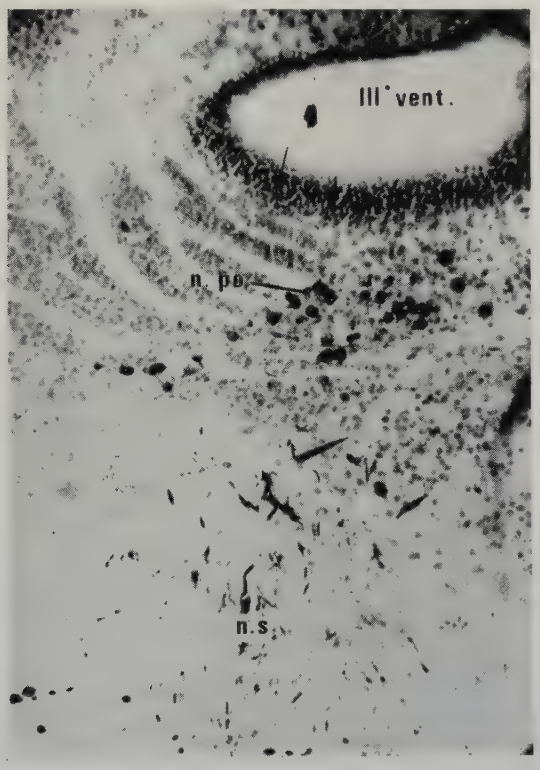


FIG. 43

NOYAU PREOPTIQUE D'HYPOPHYSEOPRIVE GEANT TRAITE PAR STH. x 136.
Coupe parasagittale.
Fuchsine paraldéhyde.
n.po. : noyau préoptique,
n.s. : neurosécrétions,
III° vent. : III° ventricule.

alors sans effet. Chez les géants ainsi obtenus les différentes parties du corps ont d'une manière générale une taille double de la normale. Tous les tissus du têtard d'*Alytes* sont donc très sensibles à l'action de l'hormone de croissance. Toutefois, il convient de dissocier de cet ensemble la croissance des membres de l'animal. Alors que durant 10 à 12 mois l'organisme ne cesse de grandir, les pattes postérieures tout en se différenciant lentement jusqu'au stade D, ne changent guère de taille. Après le stade D au contraire, la différenciation des pattes peut être rapide et s'accompagner d'une forte croissance leur permettant d'atteindre des dimensions en harmonie avec le reste du corps.

Il semble donc que les différents constituants des membres soient incapables de croître en l'absence d'une quantité importante de thyroxine. L'hormone somatotrope seule est incapable de déclencher à leur niveau de nombreuses multiplications cellulaires.

C) Réactivité à la Prolactine.

En 1960, ETKIN et LEHRER ayant observé une surcroissance chez des têtards de *Rana pipiens* dont le primordium de l'hypophyse avait été transplanté dans la queue, émettaient l'hypothèse selon laquelle la Prolactine serait peut-être le facteur de croissance des têtards d'amphibiens; et ceci par analogie avec ce que l'on peut observer chez les Mammifères où l'hypophyse déconnectée de l'hypothalamus secrète la Prolactine en excès. A peu près à la même époque d'autres auteurs ont signalé des ressemblances entre Prolactine et STH au point de vue activité et composition chimique. CHADWICK *et al.* - 1961 : l'hormone somatotrope humaine a la même activité lactogène que la Prolactine ovine sur la lapine et la ratte (mais elle n'a pas d'action sur le jabot de pigeon). FERGUSON et WALLACE - 1961 - retrouvent de nombreux éléments communs à la Prolactine ovine et à la STH humaine après étude par électrophorèse sur gel d'amidon. En 1962 enfin, MAC GARRY et BECK obtiennent les mêmes résultats positifs en traitant des nains hypophysaires humains par la STH ou par la Prolactine ovine.

A la suite de ces données bibliographiques, il nous a paru intéressant de traiter des têtards hypophyséoprives par la Prolactine, afin de vérifier si la réactivité de leurs tissus était comparable à celle manifestée vis à vis de la STH.

1°) Action de la Prolactine ou d'un traitement mixte : Prolactine + STH, sur de jeunes hypophyséoprives.

A la fin septembre 1964, de jeunes têtards de stade B_1 (Taille et poids moyens : 37 mm, 578 mg) ont été répartis en 4 lots.

- 1° lot : 10 têtards témoins.
- 2° lot : 4 têtards entiers + Prolactine (1ère injection le 28.12.64 : 47 mm, 985 mg).
- 3° lot : 12 têtards hypophysectomisés le 30.9.64 + Prolactine (1ère injection le 20.10.64)
- 4° lot : 12 têtards hypophysectomisés le 30.9 + Prolactine + STH (1ère injection le 20-10. 64).

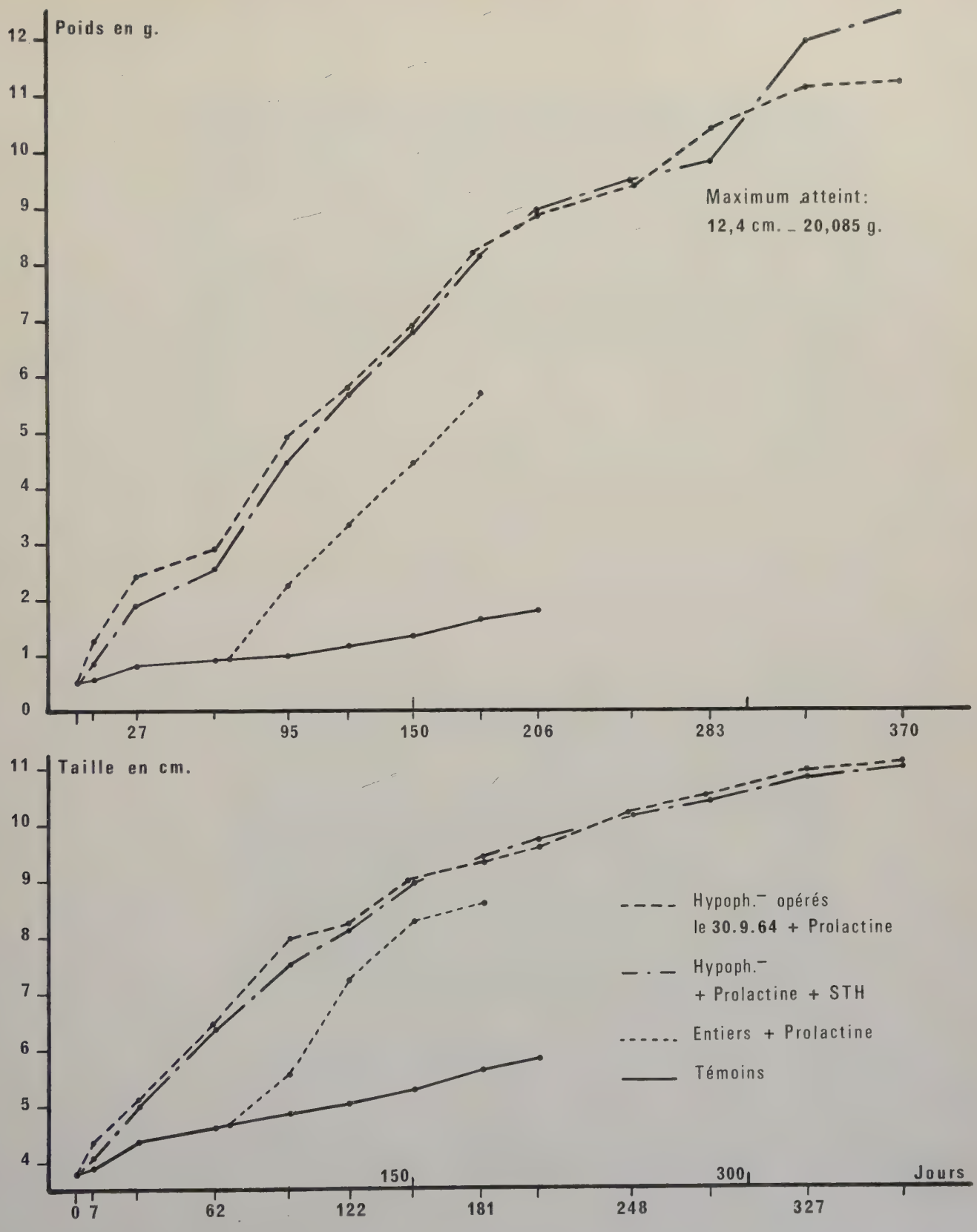
Les injections ont été intrapéritonéales et hebdomadaires. La Prolactine utilisée avait une double origine: durant les 10 premières semaines, nous avons employé la «Lactormone» BYLA*(50 U.I. par cm3), puis ensuite nous l'avons remplacée définitivement par la Prolactine NIH - P - S_7 (Bethesda USA), Prolactine ovine également titrée à 50 U.I. par cm3. La dose initiale de 0,1 cm3 par semaine et par animal a été doublée le 11.1.65 (13ème injection) puis triplée le 3.7.65 (38ème injection). Les «opérés traités» du 4° lot ont reçu des doses globales identiques d'un mélange à parts égales de Prolactine et de STH. Les animaux ont été pesés et toisés régulièrement : Tableau 25 et Courbes 7.

*Les Etablissements BYLA ayant à cette époque arrêté la fabrication de la «Lactormone», nous n'avons pu disposer que de quelques ampoules. La Prolactine NIH nous a permis de poursuivre l'expérience et de traiter en supplément quelques têtards entiers (2° lot).

DATE	Nombre de jours après le début de l'expérience	10 TEMOINS Taille (en mm) Poids (en g) (moyennes)	4 ENTIERS + PROLACTINE Taille (en mm) Poids (en g) (moyennes)	12 HYPOPHYSEOPRIVES + PROLACTINE Taille (en mm) Poids (en g) (moyennes)	12 HYPOPHYSEOPRIVES + PROLACTINE + STH Taille (en mm) Poids (en g) (moyennes)
27.10.64	7	39,3 ± 0,5 * 0,604 ± 0,017		43,2 ± 0,7 1,239 ± 0,042	41,2 ± 0,7 0,832 ± 0,048
16.11.	27	43,8 ± 0,6 0,785 ± 0,029		50,9 ± 0,9 2,402 ± 0,074	50,0 ± 1,1 1,880 ± 0,080
21.12.	62	46,4 ± 0,7 0,897 ± 0,040		64,0 ± 1,3 2,898 ± 0,197	63,4 ± 1,5 2,568 ± 0,126
24.1.65	95	48,5 ± 0,7 1,033 ± 0,036	55,4 ± 0,9 2,215 ± 0,156	79,3 ± 1,8 4,981 ± 0,324	74,7 ± 2,0 4,420 ± 0,293
20.2.	122	50,0 ± 0,7 1,210 ± 0,057	72,1 ± 1,5 3,332 ± 0,248	82,5 ± 2,1 5,816 ± 0,415	81,4 ± 2,2 5,710 ± 0,356
20.3.	150	52,6 ± 0,8 1,349 ± 0,072	82,7 ± 1,8 4,440 ± 0,302	90,0 ± 2,0 6,980 ± 0,508	90,4 ± 2,4 6,798 ± 0,460
20.4.	181	56,2 ± 0,8 1,690 ± 0,070	85,3 ± 2,0 5,721 ± 0,395	93,4 ± 2,8 8,273 ± 0,719	94,0 ± 2,7 8,277 ± 0,653
15.5.	206	57,9 ± 0,7 1,851 ± 0,062	Métamorphosé le 28.4.	95,8 ± 3,2 8,973 ± 0,840	97,2 ± 3,5 9,011 ± 0,724
26.6.	248	Métamorphosé le 18.6.		102,3 ± 3,9 9,401 ± 0,970	101,9 ± 3,9 9,422 ± 0,789
31.7.	283			105,0 ± 3,9 10,477 ± 1,006	104,5 ± 4,2 9,835 ± 0,905
13.9.	327			110,9 ± 4,3 11,250 ± 1,037	108,8 ± 4,3 12,037 ± 1,010
25.10.	370			111,0 ± 4,5 11,302 ± 1,051	110,1 ± 4,4 12,492 ± 1,022

* Erreur-type de la moyenne

- TABLEAU 25 -


Poids en g.
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
27
95
150
206
283
370
Maximum atteint:
12,4 cm. _ 20,085 g.
Taille en cm.
11
10
9
8
7
6
5
4
150
300
Jours
0 7
62
122
181
248
327
Hypoph.⁻ opérés
le 30.9.64 + Prolactine
Hypoph.⁻
+ Prolactine + STH
Entiers + Prolactine
Témoins

Courbes 7

- Les témoins se sont métamorphosés à la mi-juin 1965 (237ème jour); au stade F ils mesuraient et pesaient environ 60 mm et 2 g.

- Dès la 1ère injection de Prolactine, la croissance des têtards du 2° lot (entiers traités) devint très importante, le taux de croissance étant comparable à celui des opérés-traités : courbes à peu près parallèles. La surcroissance s'est poursuivie sans fléchissement jusqu'à la mi-avril (16ème injection). La métamorphose est alors survenue avec plus d'un mois et demi d'avance sur celle des témoins. Ils étaient alors très nettement plus gros que ces derniers : au stade F, 85 mm et 5,7 g. Les jeunes crapauds ainsi obtenus étaient bien proportionnés, à la dissection les différents organes avaient tous des tailles supérieures à la normale, et la vésicule biliaire ne présentait aucune hypertrophie.

- Les «opérés traités» du 3° lot ont très bien supporté les injections de Prolactine, injections toujours suivies d'un assombrissement général de 2 à 3 jours comme avec STH. La vivacité de ces têtards a été remarquable et leur appétit considérable. Leur survie fut assez longue, le 20.4.65 (181° jour) il restait encore 9 animaux, et 4 le 25.10 (370° jour); le dernier mourait le 6.3.66 après avoir reçu la 65ème injection. L'hypercroissance s'est manifestée dès le début de l'expérience et s'est maintenue à un taux à peu près uniforme pendant 11 mois. Après le 11ème mois, les courbes présentent un plateau, les taille et poids moyens atteignent un maximum qui semble ne pouvoir être dépassé. La Prolactine, comme l'hormone somatotrope, a donc provoqué chez ces hypophyséoprives une croissance extraordinairement forte. Une comparaison entre les courbes 6 et 7 fait ressortir un taux de croissance supérieur chez les opérés traités par la Prolactine pendant les 6 premiers mois de l'expérience, ensuite les courbes sont très voisines et les maximums enregistrés très comparables.

Comme la STH, la Prolactine a provoqué un véritable gigantisme chez trois animaux. Ces géants légèrement plus petits (5 mm) que les géants STH, étaient notablement plus gros. L'un d'entre eux a survécu très longtemps, le 7.2.66 (63ème injection) sa taille était de 124 mm, son poids de 20,085 g (Fig. 44), il est mort sans raison apparente au stade C après la 65ème injection; **il atteignait alors 126mm avec un poids phénoménal de 21,330 g,** soit plus de 10 fois celui des plus grands têtards normaux d'*Alytes*. Nous l'avons alors disséqué (Fig. 45) et avons effectué quelques mensurations. Comparaison de celles-ci à celles d'un têtard entier de même stade : tableau 26.

	Taille Poids	Largeur du corps	Longueur pattes AR	Intestin Diamètre Longueur	Ovaire Longueur Largeur	Houppe adipeuse Longueur Largeur	Foie Largeur	Vésicule biliaire Diamètre
Opéré traité	126 mm 21,330 g	28 mm	4 mm	3 mm 33 mm	8 mm 2 mm	15 mm 5 mm	12 mm	8 mm
Têtard entier	54 mm 1,466 g	10 mm	4 mm	1,5 mm 14,8 mm	4,5 mm 1,7 mm	8 mm 3 mm	5 mm	1,5 mm

Tableau 26.

FIG. 44

TETARD HYPOPHYSEOPRIVE GEANT OBTENU APRES PLUS D'UN AN DE TRAITEMENT PAR LA PROLACTINE.

Pattes postérieures (restées au stade D) à peine visibles.

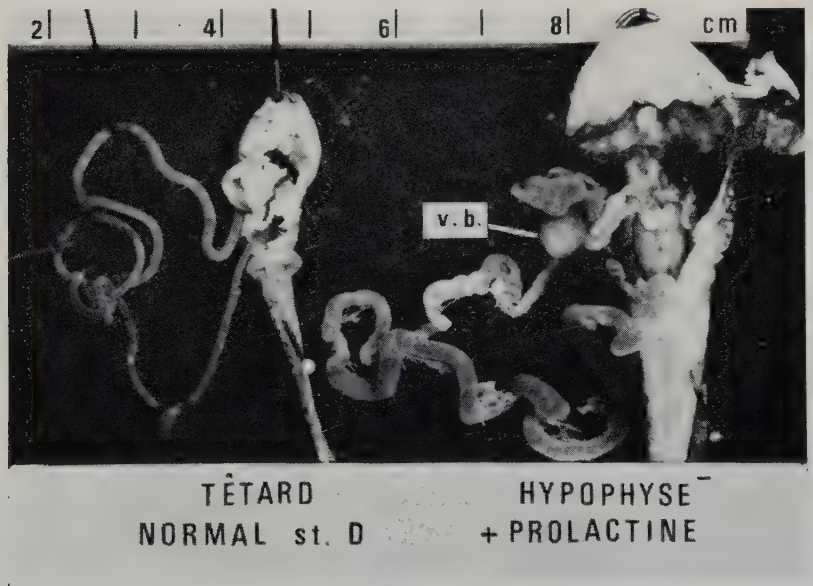


FIG. 45

DISSECTION D'UN HYPOPHYSEOPRIVE GEANT TRAITE PAR LA PROLACTINE.

Noter l'hypertrophie de la vésicule biliaire (v.b.).

Chez ces géants-prolactine, la plupart des dimensions ont 2 fois la valeur normale, cependant comme chez les géants-STH, la vésicule biliaire est hypertrophiée et les pattes, à stade égal, ne sont pas plus grandes que celles d'un têtard ordinaire. En outre le corps est beaucoup plus globuleux chez les opérés traités par la Prolactine, sa largeur est presque le triple de celle d'un témoin.

Le traitement par la Prolactine a provoqué une certaine évolution morphogénétique des hypophyséoprives. Tous ont atteint le stade C ou le stade D (vers le 250ème jour, 37ème injection), mais, à l'exception d'un seul animal qui s'est métamorphosé, la différenciation des pattes ne s'est pas poursuivie. Contrairement à ce que nous avions pu observer avec la STH, la croissance importante des membres postérieurs coïncidant avec leur passage du stade D au stade E, ne s'est pas manifestée. De la fin juin 1965 jusqu'à l'achèvement de l'expérience, les pattes arrière n'ont subi ni croissance ni évolution. Le seul opéré traité qui se soit métamorphosé se trouvait encore au stade D (avec petites pattes) à la fin du mois d'avril : il mesurait alors 118 mm et pesait 16,365 g. Sa croissance allait ensuite brusquement s'arrêter; ses pattes se développaient très rapidement et le 21 juin sa métamorphose était complète. Le jeune crapaud ainsi obtenu était bien proportionné et avait approximativement la taille d'un crapaud normal métamorphosé depuis 1 an.

Opéré traité métamorphosé : 33 mm, 5,278 g

Jeune crapaud à la métamorphose : 23 mm, 1,175 g

Crapaud métamorphosé depuis 1 an : 38 mm, 5,680 g.

Un contrôle histologique pratiqué sur cet animal révélait la présence d'un régénérat de *pars distalis* plaqué sous l'encéphale.

- Le traitement mixte : Prolactine + STH a été moins bien supporté par les hypophyséoprives (4° lot). Le 181ème jour il ne restait que 6 animaux, et 3 seulement le 370ème jour. La croissance moyenne de ce lot a été en tout point identique à celle provoquée par la Prolactine seule (3° lot). La taille record était atteinte après la 52ème injection : 127 mm et 19,190 g. La plupart des animaux sont parvenus au stade D, deux seulement au stade E.

Etude histologique des opérés traités par la Prolactine.

A l'exception de l'animal métamorphosé, l'hypophysectomie s'est révélée totale chez tous les têtards du 3ème lot qui ont été fixés et coupés.

L'aspect histologique des différents tissus et organes est identique à celui observé chez les géants STH, sauf en ce qui concerne la thyroïde. Celle-ci a certes une taille supérieure à la normale, mais sans commune mesure avec l'hypertrophie provoquée par l'hormone somatotrope (volume 10 à 12 fois plus élevé que chez les témoins).

Une étude systématique a été réalisée sur un hypophyséoprive + Prolactine et un témoin fixés le 28.3.65 (158ème jour), tous deux au stade D : traité, 108 mm, 12,600 g; témoin, 54 mm, 1,225 g. Les thyroïdes ont été dessinées et planimétrées, dans la section la plus grande nous avons compté le nombre de follicules, mesuré leur diamètre et la hauteur de leurs cellules.

Nous avons ensuite effectué quelques mesures comparées des cellules cartilagineuses. musculaires striées et épidermiques. Pour le cartilage, le cératohyal a été choisi, nous y avons pratiqué 50 mesures du diamètre des chondroplastes et de l'épaisseur des cloisons de chondrine, à fort grossissement, et à raison de 5 mesures dans 10 coupes différentes. En ce qui concerne le muscle, nous avons pris le *subhyoideus* coupé transversalement, mesuré le diamètre des fibres et la taille des noyaux. Les dimensions des cellules de la peau ont été calculées d'après 50 mesures réalisées à différents niveaux. Nous nous sommes efforcé d'obtenir la concordance la plus parfaite entre les diverses zones de mesures du traité et du témoin. Pour l'encéphale enfin, le volume des zones à péricaryons, celui des ventricules ainsi que le volume total, ont été obtenus par dessin des préparations, découpage et pesées des échantillons de papier correspondants. Résultats tableau 27.

La Prolactine provoque incontestablement un développement de la thyroïde supérieur à la normale : son volume total chez un traité de stade D est double de celui enregistré chez un témoin de même âge en métamorphose, le nombre des follicules est également plus élevé, mais leur diamètre moyen est approximativement le même que chez un têtard ordinaire de même stade. Fig. 46. La hauteur moyenne des cellules folliculaires étant relativement basse, l'activité thyroïdienne du traité doit être faible. L'étude comparée des cellules cartilagineuses et épidermiques montre que leurs dimensions sont très voisines chez le géant Prolactine et le témoin. (Fig. 47 et 48). Néanmoins, les fibres musculaires striées sont plus grosses chez le géant, les myofibrilles étant plus nombreuses (les noyaux ont une taille normale). Cette hypertrophie des fibres striées n'est pas limitée au muscle *subhyoideus* on peut très facilement l'observer dans tout le système musculaire.

Les mensurations systématiques d'une part, et les simples observations microscopiques d'autre part (pour le foie, intestin, etc...), nous prouvent que l'hypercroissance des géants est principalement due à la multiplication des cellules préexistantes, et non à leur augmentation de taille. Toutefois l'hypercroissance de l'appareil musculaire semble avoir une double origine : accroissement simultané du nombre et de la taille des fibres.

Chez l'hypophyséoprive traité par la Prolactine, l'accroissement de volume de l'encéphale est beaucoup moins marqué que pour les autres parties de l'organisme. Alors que le géant est 10 fois plus lourd que le témoin, le volume de son encéphale n'est même pas le double de celui enregistré chez le têtard entier. Si les ventricules encéphaliques du géant sont 2 fois plus volumineux que ceux du témoin, au contraire, les zones de concentration de neurones sont à peine plus développées chez le premier ($\times$ 1,3). Une étude sommaire du nombre de péricaryons dans différentes parties du cerveau révèle que la densité nucléaire est plus faible chez le géant, et qu'en définitive le nombre global de neurones est grossièrement le même chez le têtard traité par la Prolactine et chez le témoin. Pour le Télencéphale, le Diencéphale et le Mésencéphale nous avons compté, après dessin, la quantité moyenne de noyaux contenus dans 10.000 μ 2 et ce en prenant une coupe sur 10.

Densité nucléaire pour 10.000 μ 2 :

Géant Prolactine	: Télencéphale	:	95 $\pm$ 5,55 (20 mesures)
	Diencéphale	:	98 $\pm$ 6,13 (14 mesures)
	Mésencéphale	:	127 $\pm$ 5,47 (18 mesures)
Témoin	: Télencéphale	:	135 $\pm$ 6,94 (18 mesures)
	Diencéphale	:	128 $\pm$ 8,29 (12 mesures)
	Mésencéphale	:	132 $\pm$ 7,23 (17 mesures)

Connaissant la surface de toutes ces zones nous avons pu obtenir d'une manière approximative le nombre total des neurones.

		Témoin Stade D	Hypophyse⁻ + Prolactine
Taille - Poids		54 mm - 1,225 g	108 mm - 12,600 g
Longueur du corps		17 mm	32 mm
Largeur du corps		10 mm	26 mm
Longueur des pattes postérieures		5 mm	4,5 mm
Volume de la thyroïde		0,073 mm3	0,213 mm3
Coupe thyroïde de plus grande taille	Nombre de follicules	29	52 mm
	Diamètre moyen	46,94 μ ± 3,94*	55,36 μ ± 6,18
	Hauteur épithéliale moyenne	11,76 μ ± 0,26	9,74 μ ± 0,29
Cartilage	Diamètre des chondroplastes	29,51 μ ± 2,30	31,24 μ ± 2,62
	Epaisseur des cloisons	3,57 μ ± 0,09	3,54 μ ± 0,12
Muscle subhyoïdeus	Nombre de fibres	159	174
	Diamètre moyen	33,69 μ ± 1,14	71,13 μ ± 2,67
	Taille des Noyaux	13,5 μ × 3,4 μ	13,5 μ × 3,5 μ
Peau	Epaisseur totale	45,2 μ ± 1,16	45,6 μ ± 1,21
	Cellules couche cornée	8,5 μ × 8,5 μ	9,1 μ × 9,0 μ
	Cellules épidermiques	20,4 μ × 12,0 μ	20,9 μ × 11,8 μ
Encéphale	Volume total	3,746 mm3	6,657 mm3
	Volume ventricules	0,687 mm3	1,430 mm3
	Volume substance grise	0,734 mm3	1,004 mm3
	Nombre cellules NS	902	1165
	Diamètre moyen cellules NS	11,80 μ ± 0,30	12,73 μ ± 0,39

* Erreur-type de la moyenne.

Tableau 27.

Géant Prolactine	: Télencéphale	: 59[illegible]0.	Diencéphale	:	406.800
	Mésencéphale	: 380.740			
Témoin	: Télencéphale	: 548.480.	Diencéphale	:	373.580
	Mésencéphale	: 399.180.			

Comme chez les géants STH, les neurosécrétions sont très abondantes, le diamètre des cellules neurosécrétrices légèrement supérieur à la normale (12,7 μ pour 11,8 μ chez le témoin). Un comptage systématique de toutes ces cellules NS donne 1165 pour le géant Prolactine et 902 pour le témoin. (Des comptages analogues réalisés sur un lot de plusieurs témoins Ch. IV montrent qu'une différence de 263 cellules NS entre 2 individus n'est pas significative). Le gigantisme provoqué par le traitement à la Prolactine ne semble donc entraîner, au niveau de l'encéphale, ni la formation de neurones supplémentaires, ni l'apparition de nouvelles cellules neurosécrétrices dans les Noyaux préoptiques.

2°) Action de la Prolactine sur des hypophyséoprives d'un an.

Nés en septembre 1964, 6 têtards hypophysectomisés au stade B_3 le 14.11.64 ont été traités par la Prolactine à partir du 20.9.65, soit environ après 1 an de vie larvaire. Lors de la 1ère injection, les moyennes de poids et de taille étaient de 2,614 g et 65 mm. Une hypercroissance comparable à celle déjà observée s'est très vite manifestée, le 28.2.66, soit 5 mois après le début de l'expérience, le maximum était atteint : 107 mm et 11,672 g (avec un géant de 132 mm et 18,075 g). Le maintien du traitement durant un mois encore n'ayant pas réussi à entraîner une croissance supplémentaire, on fixait les 6 têtards, tous étaient au stade D.

La Prolactine de Mammifères est donc, comme l'hormone somatotrope, tout à fait capable de provoquer une croissance très supérieure à la normale chez le têtard d'*Alytes* entier, et un véritable gigantisme chez les hypophyséoprives. Avec un traitement mixte les résultats sont identiques, STH et Prolactine ne manifestent donc aucune action antagoniste lorsqu'elles sont associées. La Prolactine accélère la métamorphose du têtard entier, elle favorise une différenciation modérée des pattes postérieures du têtard hypophysectomisé et provoque chez ce dernier un développement important de la thyroïde. Toutefois les cellules thyroïdiennes demeurant relativement basses, l'activité propre à chacune d'entre elles doit être assez faible. Pour expliquer l'évolution morphogénétique des têtards traités, on peut envisager deux hypothèses :

1° - La dose infinitésimale de TSH que contient la Prolactine NIH (0,0005 UI par mg) est suffisante pour assurer chez les hypophyséoprives le développement de la thyroïde, et la production d'une petite quantité d'hormones thyroïdiennes capable d'entraîner une évolution des pattes du stade B_1 au stade D. Chez le têtard entier les traces de TSH communiquent une stimulation supplémentaire à la thyroïde et accélèrent la métamorphose.

2° - Les impuretés de la Prolactine sont insignifiantes et n'ont aucune action. Le développement de la thyroïde, comme celui des autres tissus, est lié au phénomène d'hypercroissance générale déclenché par la Prolactine elle-même. Or chez le têtard d'*Alytes* (Ch. II), l'accroissement de l'activité thyroïdienne se fait surtout par l'augmentation du nombre et de la taille des follicules. Si la thyroïde augmente de taille, elle sécrète davantage et la métamorphose du têtard entier devient précoce. Chez l'hypophyséoprive où la sécrétion thyroïdienne n'est que 10 % du maximum, ces 10 % dépassent alors le seuil de réactivité des ébauches des membres qui se développent et atteignent le stade D.

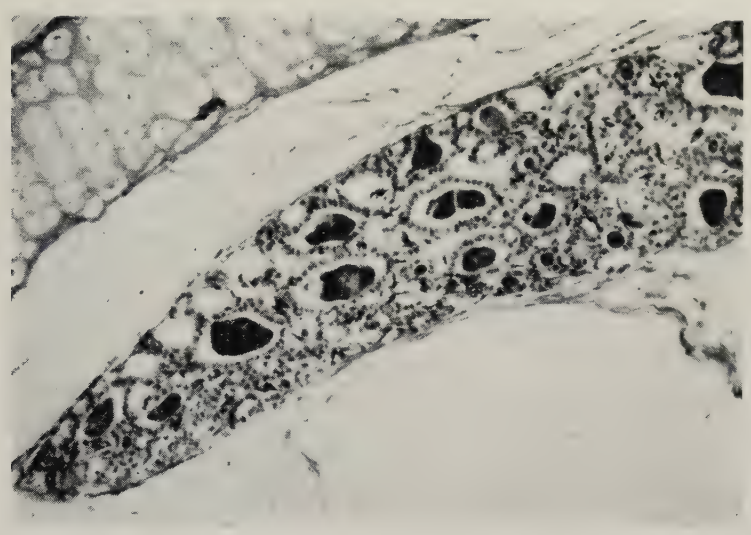


FIG. 46

THYROIDE D'HYPOPHYSEOPRIVE GEANT TRAITE PAR LA PROLACTINE. x 136

Allure hypofonctionnelle très nette. (Comparer avec thyroïde de géant traité par STH. FIG. 42).

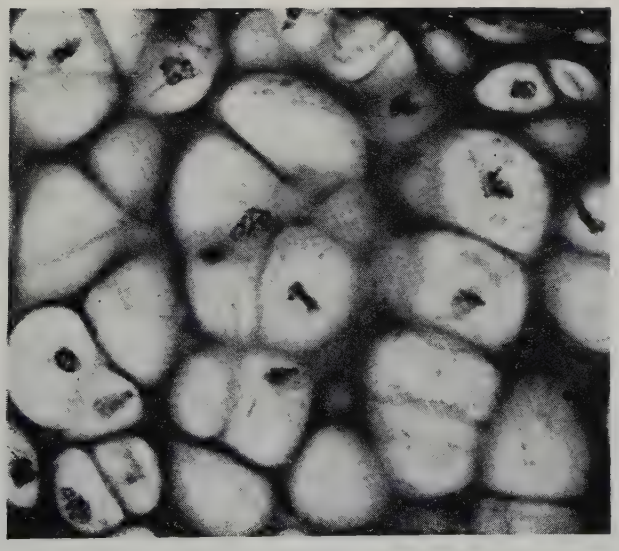


FIG. 47

TEMOIN. x 640.

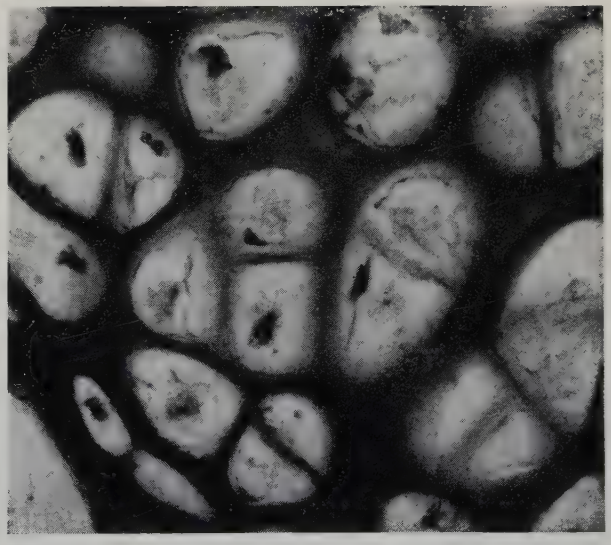


FIG. 48

HYPOPHYSEOPRIVE GEANT. (PROLACTINE) x 640.

COUPES DANS LE CARTILAGE CERATOHYAL.

Pas de différence de taille entre les chondroplastes du témoin et ceux de l'hypophyséoprive géant.

D) Conclusions.

Le têtard d'*Alytes* hypophysectomisé est sensible à l'action de l'hormone thyréotrope et à celle de la thyroxine. Lorsque l'hypophysectomie est ancienne ses tissus conservent leur réactivité. Toutefois, en l'absence de sa propre hypophyse l'animal semble avoir les plus grandes difficultés à se métamorphoser complètement, la mort survenant en général avant la régression totale de la queue.

L'hormone somatotrope et la Prolactine de Mammifères ont des effets identiques sur la croissance des têtards d'*Alytes* : chez les têtards entiers, croissance importante tempérée par une métamorphose précoce, chez les hypophyséoprives hypercroissance phénoménale. En ce qui concerne ces derniers, les effets du traitement sont sensibles pendant 10 à 12 mois.

Lorsque le maximum est atteint, quelques «opérés-traités» sont gigantesques, leur taille est deux fois supérieure à celle des plus grands têtards normaux et leur poids 7 à 10 fois plus élevé. L'hypercroissance est d'une manière générale harmonieuse, à l'exception des pattes postérieures qui restent toujours très petites tant que leur différenciation morphogénétique ne devient pas trop importante. L'accroissement général de taille s'effectue principalement par multiplication du nombre des cellules, leurs dimensions restant inchangées. (La quantité des neurones de l'encéphale ne semble pas avoir varié).

La réactivité des tissus à ces deux hormones est tout aussi grande chez les têtards hypophysectomisés 1 an auparavant.

La surcroissance provoquée par STH et Prolactine n'est pas indéfinie : 13 cm et 17 à 20 g environ, sont des maximums que les animaux ne peuvent jamais dépasser, malgré la persistance du traitement et l'augmentation des doses. Chez les Mammifères traités par STH, le même phénomène de résistance à l'hormone de croissance est classiquement reconnu depuis les travaux de LI, SIMPSON et EVANS - 1949 Ces auteurs obtenaient chez le rat de Norvège hypophysectomisé une reprise de la croissance après injection de STH, croissance accélérée durant les premiers mois et plus lente ensuite. Après 14 mois de traitement, la croissance s'arrêtait définitivement, les hypophyséoprives ayant alors une taille et un poids supérieurs à ceux des témoins. EMERSON - 1955 - reprenait l'expérience sur des rats entiers avec STH purifiée (2 mg par jour et par animal) : croissance rapide pendant les 32 premiers jours, réduite pendant 54 jours et enfin croissance nulle durant 40 jours, l'expérience étant ensuite arrêtée.

L'hormone somatotrope et la Prolactine provoquent toujours une certaine évolution morphogénétique des têtards d'*Alytes*. Toutes deux accélèrent la métamorphose des animaux entiers (BOUNHIOL, DISCLOS et DISCLOS - 1959 - avec STH). Chez les hypophyséoprives l'évolution est plus sensible avec STH, l'hormone utilisée contenant certainement des traces de TSH plus importantes que dans la Prolactine. Lorsque cette évolution est modérée, elle est probablement dûe à un simple accroissement du volume thyroïdien et à la sécrétion plus abondante d'hormones qui en résulte. L'apparition de la phase critique du «climax» et de la métamorphose complète ne sont possibles qu'en présence d'un fragment ou d'un régénérat de *pars distalis*.

Durant ces dernières années des expériences analogues ont été réalisées sur des têtards d'espèces différentes : toutes sont de courte durée.

Les premières sont celles de BERMAN, BERN *et al.* - 1964 - (réalisées en même temps que les nôtres) avec des têtards de *Rana catesbeiana* non hypophysectomisés : injections quotidiennes de 100 μ g de STH ou de Prolactine (300 μ g en une seule injection hebdomadaire chez nos animaux). La surcroissance ne se manifeste que pendant 3 semaines, elle est bloquée dès la 4ème malgré des doses

d'hormones 10 fois supérieures. A la fin des 3 semaines, le gain de poids est de 4,4 g avec Prolactine et 4,2 g avec STH, le gain de taille 1,4 cm dans les 2 cas. Compte tenu de la grosseur initiale des têtards de *Rana catesbeiana* (12 g environ) ces résultats, comparés à ceux obtenus chez *Alytes*, sont relativement faibles. Il est fort possible que les injections quotidiennes émoussent la réactivité des tissus et entraînent rapidement le blocage de la croissance. Les bourgeons des pattes postérieures ne subissent ni changement de taille ni évolution (si cette évolution existe, elle est difficilement appréciable en 4 semaines car elle est très lente : 5 à 8 mois pour *Alytes*). Les auteurs insistent principalement sur le fait que les résultats sont identiques avec l'une ou l'autre hormone.

Expériences ultérieures :

a) ARIMA - 1966 - injections de 5 UI de Prolactine tous les 2 jours à des têtards de *Rachophorus* entiers pendant 2 à 3 semaines seulement; l'auteur note une augmentation de taille et de poids mais la métamorphose est retardée.

b) ETKIN et GONA - 1967 - avec Prolactine ou STH 100 μ g/semaine sur têtards de *Rana pipiens* hypophyséoprives. L'expérience ne dure que 4 semaines, le gain de poids est de 1,1 g avec Prolactine et 0,7 g avec STH.

c) ENEMAR *et al.* - 1968 - très courte expérience de 13 jours avec des têtards de *Rana temporaria* entiers qui reçoivent 2 injections de 10 μ g de STH ou de Prolactine. En 13 jours la taille augmente de 40 % avec la Prolactine, de 32 % avec STH (témoins 23 %), le poids de 250 % avec Prolactine, de 210 % avec STH (témoins 130 %).

Les têtards d'Anoures sont donc, d'une manière générale, très sensibles aux hormones hypophysaires de Mammifères. Ils réagissent également aux greffes d'hypophyses de *Bufo* et *Rana* adultes, de lézard, poulet, pigeon, souris et lapin; mais les hypophyses de lamproie, de Téléostéens divers et de tritons, n'ont sur eux aucune action : ENEMAR et Von MECKLENBURG - 1962. Réciproquement, la sensibilité du rat hypophysectomisé est beaucoup plus nette pour l'hormone somatotrope de Mammifères et d'Amphibiens que pour la STH de Poissons, Reptiles ou Oiseaux : SOLOMON et GREEP - 1959.

Hormone somatotrope et Prolactine sont manifestement deux hormones très voisines par leur composition chimique (FERGUSON et WALLACE - 1961) et par leurs activités. Si les travaux mettant en évidence le pouvoir lactogène de la STH sont assez rares (CHADWICK *et al.* - 1961), les publications faisant état du pouvoir somatotrope de la Prolactine sont au contraire nombreuses. Outre les Amphibiens, la Prolactine est capable de provoquer une surcroissance chez les Reptiles (LICHT et JONES - 1967 - sur le lézard *Anolis carolinensis* - LICHT et HOYER chez les jeunes lézards *Lacerta s. sicula)*, chez les Oiseaux (SCHOOLEY *et al.* - 1941; BATES *et al.* - 1962 - sur les jeunes pigeons intacts ou hypophysectomisés) et chez les Mammifères (GESCHWIND et LI - 1955 - sur des rats hypophysectomisés - RIESFIELD *et al.* - 1961, BATES *et al.* - 1964 - sur des rats entiers); de même chez l'homme (Mac GARRY et BECK - 1962 - sur des nains hypophysaires).

L'hypophyse du têtard d'Alyte secrète-t-elle de la Prolactine ? Il ne serait pas illogique de répondre affirmativement : d'une part l'étude histologique de la *pars distalis* nous a montré qu'elle contenait au moins 2 sinon 3 types différents d'acidophiles, et d'autre part, divers travaux ont prouvé que l'hypophyse de Vertébrés inférieurs tels que les Poissons et les Amphibiens sécrétait de la Prolactine (ou une hormone ayant les mêmes propriétés). Chez les Téléostéens la présence de la Prolactine a été mise en évidence dans l'hypophyse de *Poecilia latipinna* par BALL et OLIVEREAU - 1964 - et BALL - 1965, et de *Fundulus heteroclitus* par BALL - 1965 - et PICKFORD *et al.* - 1965. Pour LEBLOND et NOBLE - 1937, CHADWICK - 1966, des extraits hypophysaires de *Rana temporaria* et *esculenta* adultes ont une ac-

tion positive sur le jabot de pigeon; ils entraînent le développement de la glande mammaire de la lapine, mais contrairement à la Prolactine ovine, ne déclenchent pas la sécrétion lactée. Les hypophyses de *Bufo arenarum* (FOGLIA - 1940), *Necturus maculosus* et *Rana pipiens* (NICOLL et BERN - 1965) ont elles aussi une action incontestable sur le jabot de pigeon.

ARIMA - 1966 - observe un retard dans la métamorphose des têtards de *Rachophorus* traités par la Prolactine. ETKIN et GONA - 1967 - (têtards de *Rana catesbeiana*) croient discerner un effet antithyroïdien de la Prolactine : la morphogenèse de leurs animaux étant ralentie et leur thyroïde hypofonctionnelle. Comparés à ceux que nous avons obtenus ces résultats sont assez surprenants. La Prolactine accélère la morphogenèse du têtard d'*Alytes* intact. Chez *Triturus cristatus carnifex* (MAZZI, VELLANO *et al.* - 1967) une analyse du métabolisme thyroïdien par ^{131} I met en évidence un accroissement de l'activité thyroïdienne après injection de Prolactine. Chez l'anguille, observations identiques de OLIVEREAU - 1966.

Les tissus du têtard d'*Alytes* ayant une sensibilité très grande à la STH et à la Prolactine, la *pars distalis* contenant de nombreuses cellules acidophiles apparemment très actives, il est tout à fait vraisemblable que chez l'animal intact l'hypophyse sécrète une seule ou bien deux hormones de croissance associées qui sont, soit la STH, soit la Prolactine, soit enfin une hormone spécifique voisine des deux précédentes.

Deuxième Partie : BLOCAGE CHIMIQUE DE L'ACTIVITE THYROIDIENNE, THYROIDECTOMIES PAR ^{131}I, ASSOCIEES OU NON A DES HYPOPHYSECTOMIES. LE ROLE DE LA THYROIDE.

Les nombreuses tentatives que nous avons effectuées pour enlever chirurgicalement la thyroïde du têtard d'*Alytes* se sont toujours soldées par des échecs. En effet la thyroïde étant située en profondeur, au voisinage immédiat du coeur, son ablation nécessite la section de plusieurs muscles et s'accompagne le plus souvent d'hémorragies mortelles. La technique de DENT (1959) elle-même s'est révélée inapplicable. Ne pouvant extirper la thyroïde nous avons soit bloqué son activité par le Thiouracile, soit entraîné sa destruction par injection d'^{131}I.

I. BLOCAGE DU METABOLISME THYROIDIEN PAR LE THIOURACILE.

Les propriétés antithyroïdiennes du thiouracile ont été mises en évidence pour la première fois par RICHTER et CLISBY (1941 - 42) chez les Mammifères; travaux immédiatement suivis par ceux de MACKENZIES et MACKENZIES (1943), ASTWOOD *et al.* (1943), BAUMANN *et al.* (1944).etc... toujours chez les Mammifères, et ceux de MIXNER *et al.* (1944), ASTWOOD *et al.* (1944) chez les Oiseaux.

1°) Action sur la morphogenèse et la croissance.

Cette expérience a été réalisée à la fin de l'hiver 1964 avec des têtards nés en 1963 mais encore au stade B_1. Taille et poids moyens du groupe : 38 mm et 624 mg. 40 animaux ont été hypophysectomisés le 9.3.64. Le thiouracile, dissous dans l'eau des bacs, a été utilisé à la dose de 750 mg par litre, soit 0,075 % ; le traitement a débuté le 17.3.64. Têtards répartis en 4 lots.

1° lot : 18 témoins
2° lot : 20 hypophyséoprives
3° lot : 20 têtards entiers + thiouracile
4° lot : 20 hypophyséoprives + thiouracile.

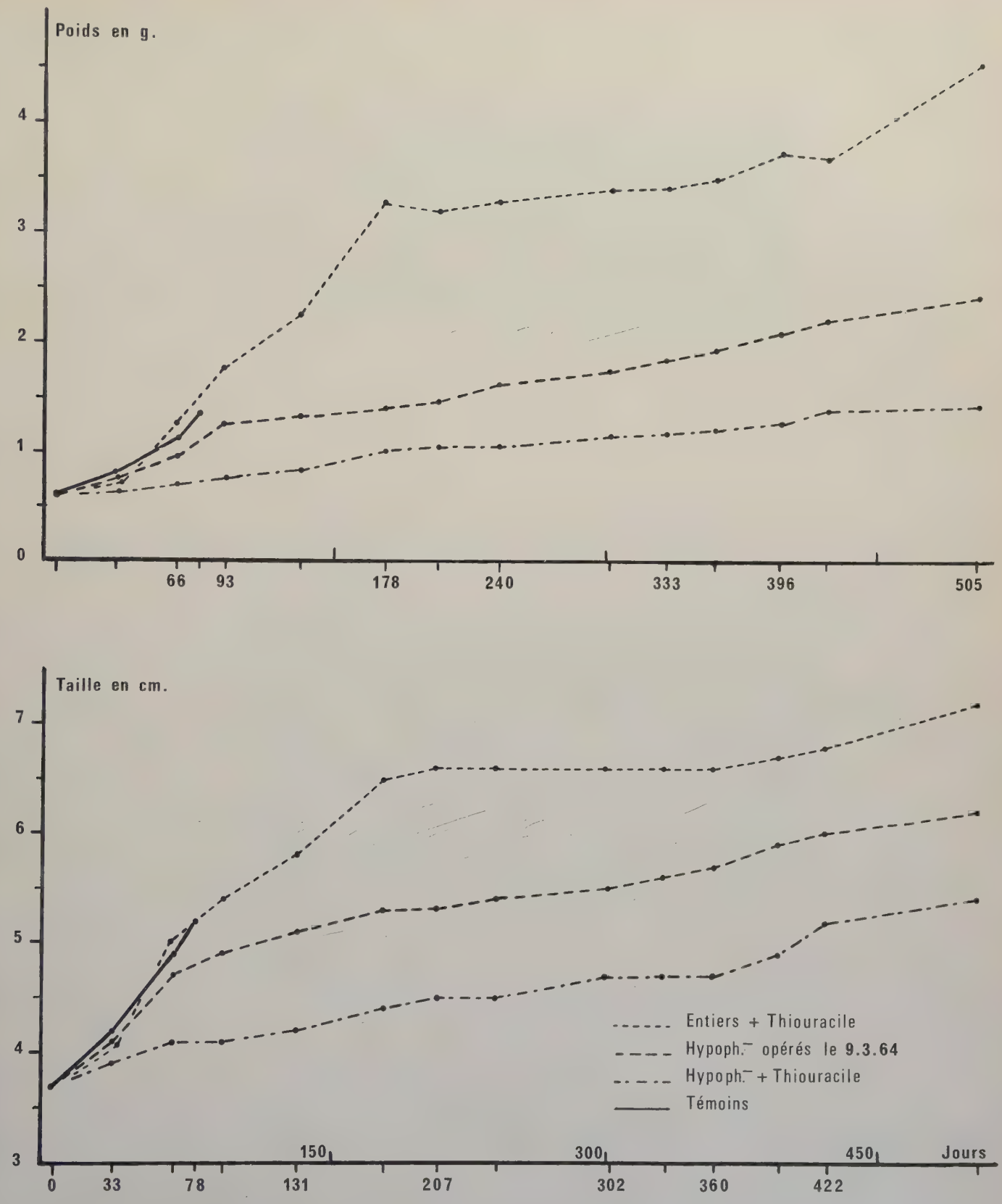
Tous les animaux ont été pesés et toisés régulièrement. Résultats tableau 28 et courbes 8.

Les témoins se sont métamorphosés en moyenne le 8 juin, soit trois mois après le début de l'expérience.

Chez les hypophyséoprives (2° lot), résultats tout à fait conformes à ceux déjà observés à maintes reprises : morphogenèse bloquée au stade B_1 et croissance inférieure à la normale (différence de 3 mm et 100 mg avant la métamorphose des témoins) qui s'est poursuivie ensuite pendant plus d'un an. Le dernier représentant de ce lot a été fixé le 6.12.67 soit après 3 ans et 9 mois, il pesait alors 3,360 g et mesurait 72 mm.

Date	Nombre jours	18 Témoins B_1		20 Hypophyse⁻ B_1	20 Têtards entiers + Thiouracile B_1		20 Hypophyse⁻ + Thiouracile B_1
		Stade	Taille mm Poids mg moyens	Taille mm Poids mg moyens	Stade	Taille mm Poids mg moyens	Taille mm Poids mg moyens
11.4.64	33	B_3	42 mm 785 mg	41 mm 791 mg	B_2	41 mm 780 mg	39 mm 644 mg
14.5	66	D	49 1123	47 942	B_3	50 1273	41 708
26.5	78	F	52 1371				
10.6	93		Mét. le 8.6	49 1268	C	54 1761	41 723
18.7	131			51 1325	C	58 2280	42 794
3.9	178			53 1410	C	65 3299	44 1003
2.10	207			53 1474	C	66 3185	45 1048
4.11	240			54 1631	C	66 3297	45 1063
5.1.65	302			55 1755	C	66 3408	47 1163
5.2	333			56 1872	C	66 3425	47 1191
4.3	360			57 1930	D	66 3514	47 1207
9.4	396			59 2112	D	67 3755	49 1296
5.5	422			60 2229	D	68 3683	52 1375
27.7	505			62 2437	D	72 4592	54 1435

Tableau 28.


Poids en g.
4
3
2
1
0
66
93
178
240
333
396
505
Taille en cm.
7
6
5
4
3
Entiers + Thiouracile
Hypoph.⁻ opérés le 9.3.64
Hypoph.⁻ + Thiouracile
Témoins
150
300
450
Jours
0
33
78
131
207
302
360
422

Courbes 8

Les têtards entiers (3° lot) ont bien supporté le thiouracile, 17 d'entre eux étaient encore en vie le 505ème jour, certains ont dépassé 3 ans, **le dernier a été fixé 4 ans et 4 mois après le début du traitement**. Tout en étant très ralentie, leur morphogenèse n'a pas été complètement stoppée. La plupart des animaux atteignaient le stade D au bout d'un an, leurs pattes restant très petites (même observation que chez les têtards géants traités par STH ou prolactine), seuls 3 têtards ont dépassé le stade D après 3 ans de vie larvaire, les pattes recouvrant alors une taille normale (2 au stade E, 1 au stade F).

Pendant la vie larvaire des témoins, la croissance des têtards du 3° lot a été à peine supérieure à celle de ces derniers (Fig. 49). Après la métamorphose des témoins, les animaux traités par le thiouracile ont continué à grandir selon un taux relativement élevé jusque vers le 180ème jour, et beaucoup plus réduit par la suite. Lors des dernières mesures systématiques, soit après un an et 4 mois de traitement, les animaux du 3° lot étaient plus grands que les hypophyséoprives du 2° lot (1 cm) et très nettement plus gros (plus de 2 g) (Fig. 50). 72 à 74 mm et 4 à 5 g sont des maximums rarement dépassés par les têtards entiers thiouracilés même après plusieurs années, exemples :

3 ans de traitement	: 1 animal	au st. C	: 74 mm, 4,805 g
	1 "	au st. F	: 72 mm, 3,310 g
3 ans 1/2 de traitement	: 1 "	au st. D	: 78 mm, 6,490 g
4 ans 4 mois de traitement	: 1 "	au st. D	: 70 mm, 2,850 g

Le thiouracile semble avoir des effets beaucoup plus toxiques sur les têtards privés d'hypophyse (4° lot). Chez ces derniers, la mortalité a été plus importante; à la fin de l'expérience (505ème jour) il ne restait plus que 5 survivants. Comme chez les hypophyséoprives non traités, la morphogenèse était bloquée au stade B_1. Dès les premières mensurations, un ralentissementassez sensible de la croissance est apparu. Les têtards du 4° lot sont toujours restés beaucoup plus petits que les simples hypophyséoprives. Après 1 an et 4 mois, leur taille et poids moyens étaient de 54 mm et 1,435 g, soit 8 mm et 1 g de moins que les hypophysectomisés du 2° lot. Néanmoins leur croissance bien que ralentie, n'a pas été supprimée. Initialement ces animaux ne mesuraient que 38 mm et ne pesaient que 0,624 g. En 1 an et 4 mois, ils ont donc grandi de 16 mm et doublé leur poids.

2°) Etude histologique de la thyroïde des têtards traités par le thiouracile.

Cette étude a été réalisée avec des têtards de printemps issus d'une même ponte et recueillis quelques heures après leur naissance (nés dans la nuit du 4 au 5 juin 1965). Stade B_1. Taille moyenne 16 mm, poids moyen 73 mg. Animaux répartis en 4 lots.

- 15 témoins
- 20 têtards hypophysectomisés le 5.6
- 20 têtards entiers + thiouracile le 5.6 (750 mg/ litre).
- 20 têtards hypophysectomisés + thiouracile le 5.6 (dose initiale : 500 mg/ litre pour éviter la mortalité, portée ensuite à 750 mg/ litre).

L'histologie comparée de la thyroïde des témoins et hypophyséoprives des deux premiers lots a déjà été décrite (Ch. III - 1ère part. V, Tableau 16 et Courbes 4).

L'étude de la thyroïde des têtards des deux derniers lots a été réalisée de la même manière que précédemment : deux animaux de chaque série fixés périodiquement, leurs thyroïdes coupées, dessinées et planimétrées et les mesures du diamètre et de la hauteur épithéliale des follicules effectuées dans

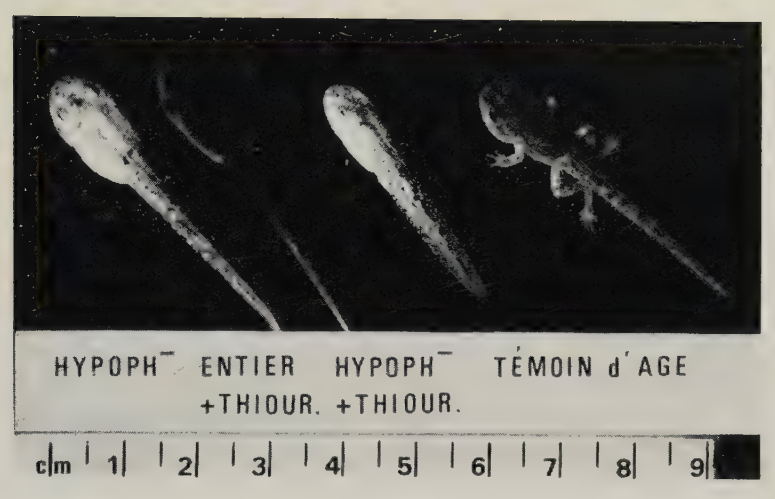


FIG. 49

TETARDS ENTIER ET HYPOPHYSEOPRIVE TRAITES PAR LE THIOURACILE

photographiés trois mois après le début de l'expérience.

FIG. 50

TETARDS ENTIER ET HYPOPHYSEOPRIVE TRAITES PAR LE THIOURACILE
photographiés un an après le début de l'expérience.

Témoins d'âge métamorphosés depuis neuf mois. Croissance importante des trois catégories de têtards. (Comparer avec FIG. 49).

la section de plus grande taille. Les résultats obtenus ont été consignés tableau 29 (un report au tableau 16 donnant les valeurs correspondantes pour les témoins et les hypophyséoprives). A l'aide de ces résultats nous avons tracé les courbes 9, où nous avons reproduit les valeurs concernant les témoins.

Chez les têtards entiers le thiouracile provoque une hypertrophie thyroïdienne qui peut atteindre des proportions considérables. Dès le 16ème jour de traitement le volume de leur thyroïde (0,015 mm3) est déjà plus élevé que celui des témoins (0,010 mm3). Lorsque ces derniers atteignent le «climax» (94ème jour), la thyroïde des traités est 4 à 5 fois plus grosse que la normale (Fig. 51). Elle s'accole au coeur et comprime légèrement les 3 vaisseaux afférents des arcs branchiaux. Au-delà du5ème mois de traitement, la thyroïde se développe à un rythme très accéléré pour atteindre des dimensions phénoménales, les 2 lobes thyroïdiens se rejoignent médialement, envahissent toute la zone péricardiaque, enrobent parfois les muscles *subhyoideus* et *geniohyoideus* (Fig 53) Au bout d'un an, le goitre ainsi formé, dont la saillie est visible extérieurement, peut atteindre 8 à 10 mm3, soit 10.000 fois le volume thyroidien du têtard naissant, et 100 fois celui du têtard à la métamorphose. Ce goitre hypofonctionnel ne semble pas par la suite se développer davantage. N'ayant pas effectué de mesures systématiques au-delà d'un an, nous avons cependant fixé et coupé deux têtards traités par le thiouracile pendant 3 ans (expérience précédente); volume thyroïdien : 3,835 mm3 et 4,507 mm3. Il est même vraisemblable qu'une régression importante du goitre puisse se manifester après le 12ème mois de blocage par le thiouracile.

L'augmentation continuelle du volume thyroïdien durant la première année de traitement s'effectue grâce à la multiplication incessante du nombre des follicules et l'accroissement de leur diamètre moyen. L'irrigation sanguine est extrêmement importante. Les mitoses sont très nombreuses durant les 3 premiers mois (de 8 à 10 visibles sur une même coupe), leur quantité diminue ensuite progressivement, la prolifération cellulaire s'effectuant alors surtout par amitose (PONSE - 1951). L'accroissement notable du diamètre folliculaire moyen enregistré à partir du 143ème jour est principalement dû au développement excessif de certains follicules (pouvant atteindre 600 à 650 μde long). Ce développement s'accompagne en général d'une prolifération désordonnée, le follicule devenant sinueux avec de nombreux diverticules et perdant toute forme caractéristique (Fig. 54), l'aspect général s'apparentant plutôt à celui de divers follicules fusionnés en une masse commune. Pour les 2 derniers animaux fixés (368ème jour), les follicules avaient une allure si tourmentée que nous avons renoncé à effectuer les mensurations.

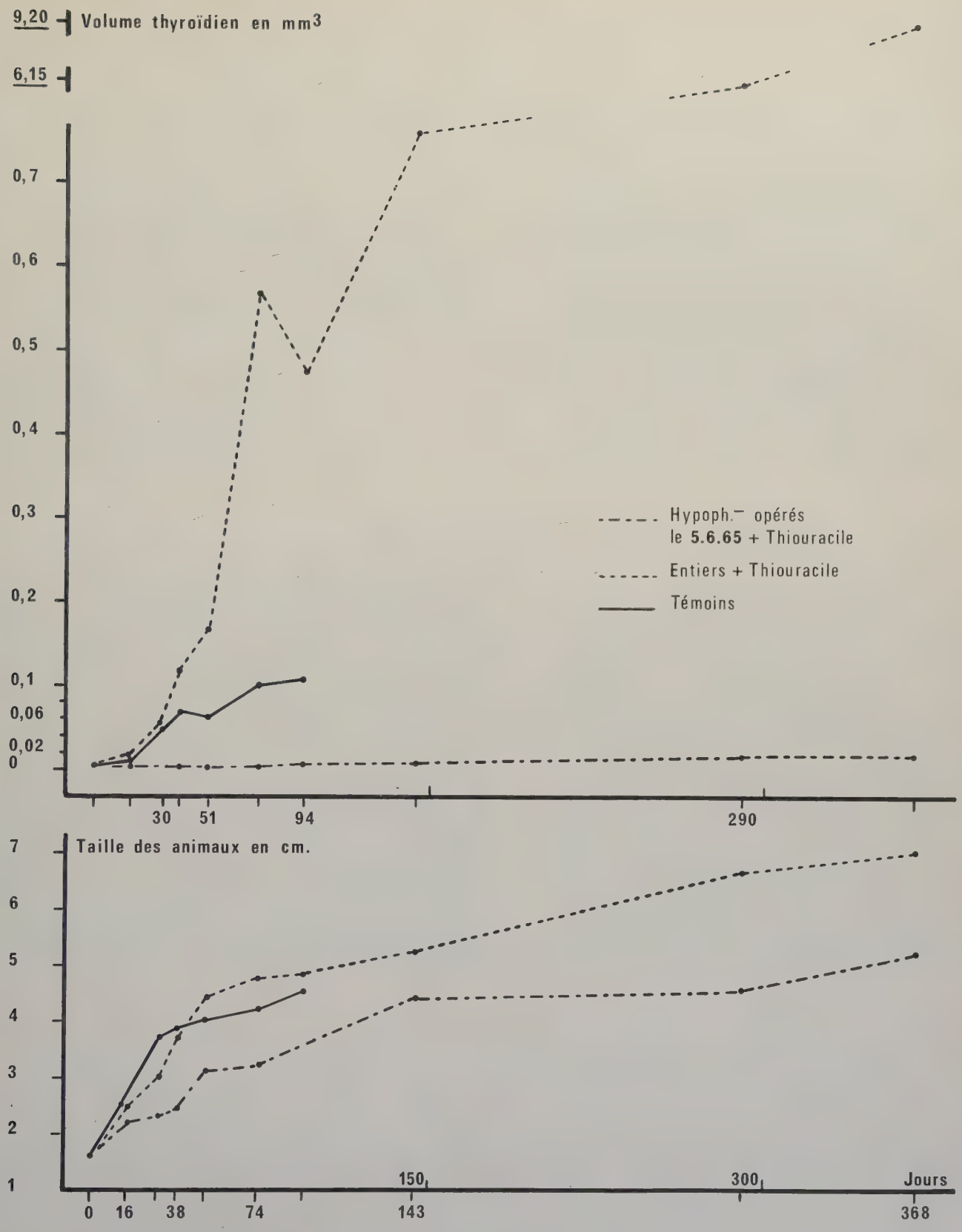
La thyroïde des têtards entiers traités par le thiouracile, bien qu'hypofonctionnelle a un aspect histologique d'hyperactivité. Tous les épithéliums folliculaires deviennent rapidement cylindriques (déjà évident le 16ème jour), leur hauteur moyenne : de 14,5 à 15 μ, est identique à celle relevée chez les témoins durant le «climax». Les cellules peuvent même atteindre 15,5 voire 16,7 μ après le 2ème mois. Tous les follicules sont en état de collapsus plus ou moins marqué selon les individus. Les vacuoles de résorption de la colloïde sont innombrables, et on assiste à un appauvrissement progressif en substance colloïdale (comparer Fig. 51 - 52 et Fig. 53 - 54). Chez les deux traités de 3 ans que nous avons fixés, la thyroïde, indépendamment de son volume plus réduit, présente des images de repos. Les follicules sont excessivement nombreux (200 à 300 sur une même coupe) mais leur taille moyenne est beaucoup plus modeste (40 μ environ). Les épithéliums folliculaires sont uniformément plats, et les vésicules pleines de colloïde sans vacuole de résorption.

Le thiouracile a été apparemment sans effet sur les thyroïdes des hypophysectomisés traités (dernier lot). En une année, le volume thyroïdien s'est accru selon un rythme lent, passant de 0,001 mm3 à 0,018 mm3, le nombre des follicules et leur diamètre moyen ont augmenté modérément, les épithéliums folliculaires sont restés plats (de 7 à 8 μ). Toutes les valeurs enregistrées, compte tenu des variations individuelles, sont identiques à celles relevées chez les simples hypophyséoprives (Tableau 16).

Date de fixation	Nbre jours après début expér.	20 ENTIERS + THIOURACILE B_1						20 HYPOPHYSEOPRIVES + THIOURACILE B_1					
		Taille en mm	Poids en mg	Stade	Vol. thyr. en mm^3	Nbre de follic.	Diamètre follic. Hauteur épith. en μ	Taille en mm	Poids en mg	Vol. thyr. en mm^3	Nbre de follic.	Diamètre follic. Hauteur épith. en μ	
21.6. 1965	16	25	186	B_1	0,016	17	40,00 ± 2,49* 14,68 ± 0,51	21	120	0,002	9	22,18 ± 1,19 6,93 ± 0,43	
		25	196		0,015	16	40,64 ± 2,26 14,56 ± 0,53	23	158	0,002	10	21,29 ± 1,10 7,90 ± 0,27	
5.7.	30	30	393	B_1	0,053	27	54,32 ± 3,99 13,55 ± 0,45	23	132	0,002	8	22,88 ± 1,55 6,76 ± 0,46	
		31	415		0,048	24	51,48 ± 4,13 14,17 ± 0,40	23	145	0,002	8	21,74 ± 1,39 7,03 ± 0,35	
13.7.	38	37	490	B_1	0,115	32	69,33 ± 5,22 12,87 ± 0,39	24	170	0,002	9	21,95 ± 1,59 7,10 ± 0,40	
		37	524		0,131	41	68,24 ± 4,55 14,25 ± 0,31	25	183	0,003	8	27,56 ± 1,73 7,02 ± 0,38	
26.7.	51	44	820	B_1	0,172	64	59,62 ± 5,93 13,19 ± 0,22	30	318	0,003	11	22,85 ± 1,65 7,26 ± 0,31	
		45	888		0,164	49	67,42 ± 6,44 15,23 ± 0,34	32	350	0,004	14	23,18 ± 1,82 7,58 ± 0,20	
18.8	74	47	990	B_1	0,550	53	91,12 ± 8,50 15,61 ± 0,35	32	360	0,004	16	21,17 ± 1,29 7,94 ± 0,27	
		48	1053		0,604	64	86,19 ± 7,95 15,33 ± 0,30	33	381	0,005	12	28,04 ± 1,72 7,74 ± 0,41	
7.9.	94	48	1029	B_1	0,381	45	95,37 ± 6,92 16,68 ± 0,30	35	394	0,003	10	23,81 ± 1,75 7,14 ± 0,40	
		48	1076		0,562	50	101,25 ± 10,13 15,75 ± 0,35	36	435	0,005	11	27,22 ± 1,75 7,56 ± 0,33	
25.10	143	51	1345	B_1	0,610	36	127,87 ± 10,99 14,84 ± 0,28	43	574	0,006	15	27,47 ± 1,98 7,82 ± 0,30	
		53	1464		0,875	50	114,65 ± 13,38 15,33 ± 0,29	45	683	0,008	15	29,87 ± 2,15 8,04 ± 0,18	
21.3. 1966	290	66	2945	B_3	7,122	118	123,80 ± 16,25 15,06 ± 0,21	46	890	0,017	20	38,79 ± 2,60 8,17 ± 0,29	
		68	3140		5,236	98	121,47 ± 17,02 15,00 ± 0,31	46	915	0,015	22	35,36 ± 2,74 8,13 ± 0,23	
7.6.	368	70	3517	C	8,413	150	non mesuré 15,10 ± 0,25	51	1465	0,018	23	47,27 ± 2,96 8,15 ± 0,24	
		71	3775		10,026	155	non mesuré 15,04 ± 0,20	53	1556	0,018	25	44,17 ± 2,86 8,25 ± 0,31	

* Erreur-type de la moyenne

- TABLEAU 29 -


9,20
Volume thyroïdien en mm3
6,15
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,06
0,02
0
Hypoph.⁻ opérés
le 5.6.65 + Thiouracile
Entiers + Thiouracile
Témoins
30
51
94
290
7
Taille des animaux en cm.
6
5
4
3
2
1
150
300
Jours
0
16
38
74
143
368

Courbes 9

3°) Le retentissement sur l'hypophyse du traitement par le thiouracile.

DELSOL avait signalé en 1952 que la *pars distalis* des têtards de Discoglosse présentait une certaine hypertrophie sous l'action du thiouracile. La *pars distalis* des traités pouvait atteindre à la métamorphose des témoins (44ème jour) un volume double de la valeur normale. Chez le têtard d'*Alytes* le thiouracile est également susceptible de provoquer des modifications volumétriques et histologiques au niveau de la *pars distalis*.

Nous avons dessiné et planimètré les coupes d'hypophyse des témoins et entiers + thiouracile fixés pour l'étude de la thyroïde (étude décrite ci-dessus). Les mensurations n'ont été effectuées que pour un seul des 2 animaux fixés simultanément au sein d'un même lot. La planimétrie nous a permis de calculer le volume de chacun des 3 lobes de l'hypophyse. Résultats Tableau 30. L'hypophyse des têtards traités augmente beaucoup plus rapidement de taille que celle des témoins. Après un mois de traite-

Durée traitement en jours	Volume en mm3 *pars distalis*		Volume en mm3 *pars intermedia*		Volume en mm3 *pars nervosa*		Volume total en mm3 de l'hypophyse	
	Témoins	Thiouracile	Témoins	Thiouracile	Témoins	Thiouracile	Témoins	Thiouracile
1	0,0019		0,0004		0,0003		0,0026	
16	0,0036	0,0029	0,0007	0,0005	0,0005	0,0004	0,0048	0,0038
30	0,0040	0,0067	0,0007	0,0016	0,0008	0,0010	0,0055	0,0093
51	0,0047	0,0074	0,0010	0,0012	0,0011	0,0010	0,0068	0,0096
74	0,0049	0,0097	0,0012	0,0023	0,0015	0,0019	0,0076	0,0139
94	0,0052	0,0089	0,0016	0,0021	0,0018	0,0020	0,0086	0,0130
143	0,0050	0,0133	0,0014	0,0031	0,0019	0,0027	0,0083	0,0191
290		0,0308		0,0099		0,0045		0,0452
368		0,0361		0,0064		0,0043		0,0468
3 ans		0,0386		0,0060		0,0041		0,0487

Tableau 30.

ment la différence est déjà sensible, à la métamorphose des témoins, le volume hypophysaire des thiouracilés est comparativement deux fois plus grand. Le développement maximum est atteint dès le 10ème mois. le volume total étant alors 5 à 6 fois plus élevé que celui enregistré chez les témoins durant le «climax». L'hypertrophie affecte principalement la *pars distalis*, mais la croissance de la *pars intermedia* est aussi très importante. Seule la *pars nervosa* ne semble pas réagir à l'action du thiouracile.

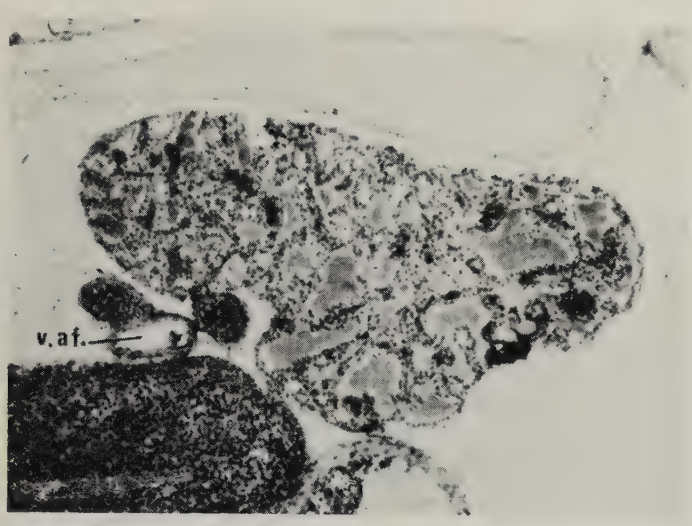


FIG. 51

x 64.

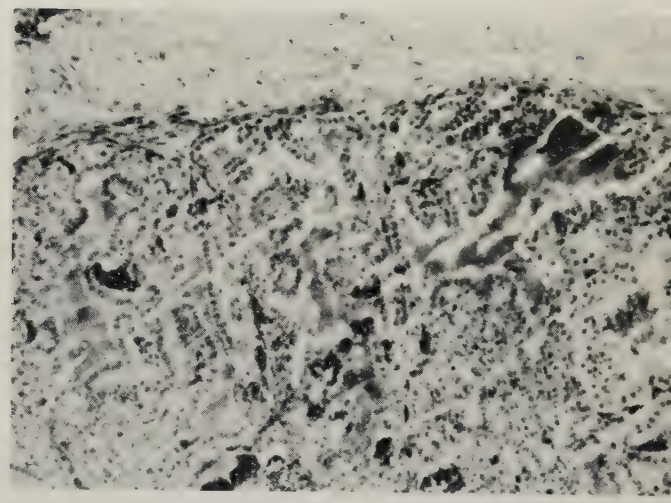


FIG. 53

x 136.

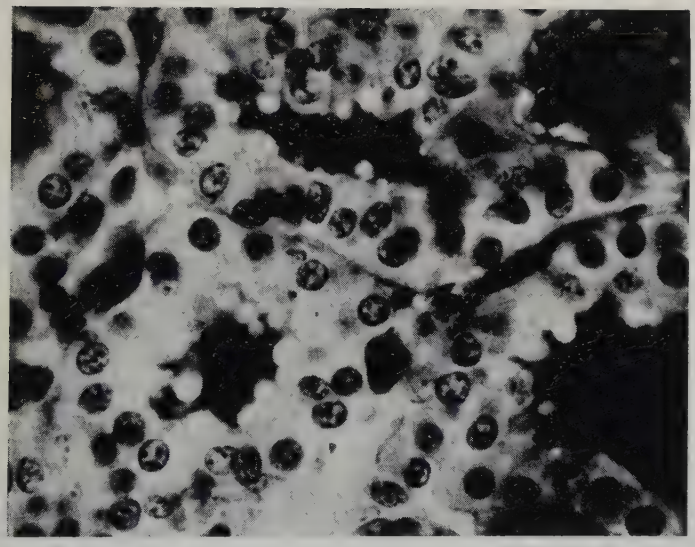


FIG. 52

x 640.

THYROIDE DE TETARD ENTIER TRAITE PAR LE THIOURACILE.
Stade B1. Fixé le 94e jour.

Hypertrophie modérée de cette thyroïde qui touche déjà le cœur et les vaisseaux (v.af.). FIG. 51.
Aspect d'hyperactivité très net. Les follicules conservent encore une forme caractéristique. Comparer avec la thyroïde du témoin (FIG. 34 et 35).

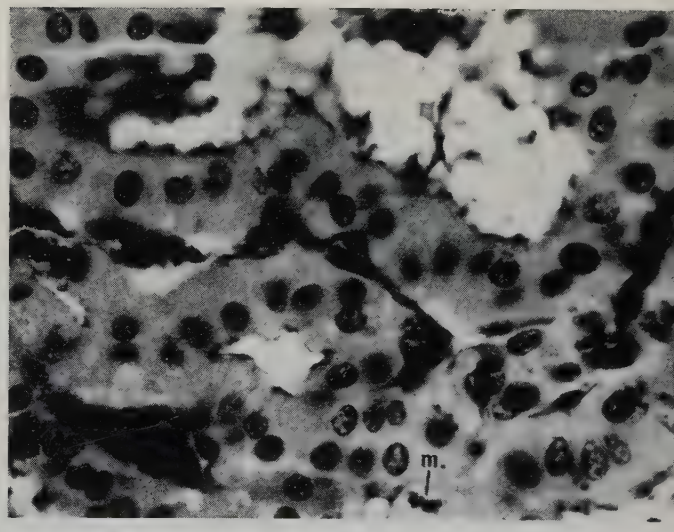


FIG. 54

x 640.

THYROIDE DE TETARD ENTIER TRAITE PAR LE THIOURACILE.
Stade C. Fixé le 368e jour.

Hypertrophie considérable de la thyroïde dont on ne voit qu'une faible partie : FIG. 53.
Les follicules ont une forme tourmentée, les épithéliums sont très hauts, la colloïde est rare.
m. : mitose.

Les *pars distalis* de quelques têtards entiers traités par le thiouracile à partir de septembre 1967 (Stade initial : B_3) ont été colorées au Cleveland-Wolfe et au Bleu Alcian pH. 0,2 PAS orange G. Seules les cellules basophiles A subissent des modifications notables ce qui confirme leur nature thyréotrope. Durant les deux premières semaines du traitement, on enregistre une perte importante de la colorabilité des basophiles A préexistantes, qui traduit certainement une expulsion intense de la TSH dans les capillaires sanguins, Dès la troisième semaine, le nombre des basophiles A est en augmentation (jusqu'à 3 mitoses sur une même coupe), certaines d'entre elles se colorent à nouveau en bleu pale au C.W. et en violet pale au Bleu Alcian PAS or. G. Ensuite, et jusqu'à la fin du 4ème mois environ, on assiste à une prolifération importante de ces basophiles A (jusqu'à 6 mitoses sur une même coupe), avec juxtaposition de cellules intensément colorées en bleu outremer ou violet foncé, et de cellules complètement dégranulées. Les diamètres cellulaires et nucléaires moyens augmentent progressivement. Les nucléoles sont plus colorables que dans les basophiles A des témoins.

Chez deux têtards traités et fixés après 5 mois 1/2 (St. C) et 7 mois 1/2 (St. D) les cellules à TSH étaient aussi nombreuses que les acidophiles A, B et C réunies, (ce qui est loin d'être le cas chez un témoin, même durant le «climax»). Ces cellules étaient très colorées et le plus souvent de grande taille : diamètre cellulaire 20 μ, diamètre nucléaire 8,5 μ (12 μ et 6,5 μ pour un témoin au stade F). Fig. 55. Entre les cordons cellulaires on notait la présence de quelques méats. Le dernier animal fixé était un têtard traité depuis 3 ans. Dans sa *pars distalis*, les basophiles A étaient extrêmement nombreuses et hypertrophiées, certaines voisinaient avec des acidophiles A près du lobe intermédiaire, lieu où on ne les rencontre habituellement jamais. Quelques basophiles A présentaient une grosse vacuole au sein de leur cytoplasme, comme dans les cellules dites de thyroïdectomie et classiquement connues. Les méats situés entre les cordons cellulaires étaient très importants. Il est indéniable que ces méats contribuent partiellement à l'accroissement volumétrique de la *pars distalis* des têtards traités. Quelle que soit la durée du traitement avant la fixation, nous n'avons enregistré aucune modification précise du nombre et de la colorabilité des autres éléments chromophiles de la *pars distalis*.

Parallèlement à l'évolution cytologique des basophiles A, une transformation morphologique importante se manifeste au niveau de l'hypophyse des têtards thiouracilés. La prolifération des cellules TSH semble entraîner une maturation précoce de l'hypophyse. Ces cellules en se multipliant envahissent d'abord le tiers moyen de la *pars distalis*, puis se propagent dans le tiers postérieur, se glissant sous le massif des acidophiles A qui est rejeté dorsalement. Ce mouvement s'accompagne d'un déplacement progressif vers le haut et vers l'avant des lobes intermédiaire et nerveux. Cette évolution s'amorce 4 à 5 semaines après le début du traitement, elle est achevée le 4ème ou le 5ème mois. Elle est absolument identique à celle que l'on peut observer chez les témoins lors du «climax». Les acidophiles A situées près du lobe intermédiaire se couchent les unes sur les autres, exactement comme chez le témoin au stade G.

Ainsi l'hypophyse de têtards dont la morphogenèse est bloquée au stade C ou au stade D, **acquiert en 4 mois la configuration d'une hypophyse de témoin en métamorphose**. Cette évolution est plus progressive que chez les témoins, mais elle est plus précoce, en particulier pour les têtards traités en septembre chez qui, au mois de janvier suivant, la transformation hypophysaire sera totale, alors qu'elle se produira en avril ou en mai chez les témoins. Cette transformation s'accompagne comme chez le non traité, d'un raccourcissement de l'éminence médiane; toutefois, si cette dernière s'épaissit légèrement, elle n'est jamais hypertrophiée ni richement irriguée comme cela se produit lors du «climax». Il convient enfin de signaler que parmi les têtards thiouracilés soumis à nos observations, deux animaux traités depuis 10 à 12 mois ont conservé une hypophyse «infantile» avec *pars distalis* et *pars intermedia* situées dans le même plan.

4°) Conclusions.

Deux traits essentiels peuvent être dégagés des diverses expériences de blocage thyroïdien par le thiouracile réalisées chez différents Amphibiens larvaires : inhibition de la morphogenèse et crois-

sance légèrement supérieure à la normale des animaux traités, HUGUES et ASTWOOD - 1944 - et STEINMETZ - 1954 - chez *Rana clamitans*, GORDON et GOLDSMITH - 1945 - chez *Rana pipiens*, DELSOL - 1952 - chez *Discoglossus pictus* et *Pleurodeles waltlii*. Pour certaines espèces toutefois la croissance des traités est sub-normale jusqu'à la métamorphose des témoins : CAVALLONI - 1955-56 - chez *Rana dalmatina*, IWASAWA - 1956 - chez *Rachophorus schlegelii*, *Rana japonica* et *Bufo vulgaris formosus*, FOX et TURNER - 1967 - chez *Rana temporaria*.

Chez les têtards d'*Alytes*, le thiouracile inhibe fortement la morphogenese. Cependant la synthèse des hormones thyroïdiennes n'est pas totalement bloquée car les animaux peuvent passer du stade B1 au stade C ou D (rarement au-delà). La croissance des traités est à peine supérieure à la normale pendant la vie larvaire des témoins, plus importante ensuite, elle se manifeste pendant un an ou un an et demi à un taux supérieur à celui des hypophyséoprives. La survie peut être très longue : plus de 4 ans, et de très loin supérieure à celle relevée chez les autres Amphibiens traités. Sous l'effet du thiouracile la thyroïde ne cesse de s'hypertrophier pendant un an, le goitre atteint des dimensions gigantesques; parmi les espèces citées seul le Triton adulte (KOSCIELSKI - 1956) semble avoir une réaction aussi durable. L'hypophyse des têtards traités subit des transformations morphologiques précoces qui paraissent liées à l'hypertrophie et à la prolifération des cellules à TSH. Chez le têtard normal ces modifications, qui apparaissent durant le «climax», ne seraient-elles pas dûes précisément à la poussée des cellules thyréotropes ?

Le thiouracile ne provoque pas d'hypertrophie thyroïdienne chez le têtard d'*Alytes* hypophysectomisé. La présence de l'hypophyse est indispensable pour une stimulation de la thyroïde, le facteur hypothalamique (T.R.F.) seul, n'a aucune action. Le thiouracile entraîne une mortalité des hypophyséoprives relativement élevée, probablement en raison de sa toxicité. La croissance des hypophyséoprives traités est ralentie, elle n'en demeure pas moins assez importante : de 17 mm à 54 mm en 1 an.

Les têtards hypophysectomisés et dont le métabolisme thyroïdien est bloqué par le thiouracile, ont-ils une croissance inférieure à la normale parce que leur organisme est privé de la petite quantité d'hormones thyroïdiennes dont il aurait disposé normalement, ou bien tout simplement parce que le thiouracile a une action toxique ?

II. RADIOTHYROÏDECTOMIES PAR ^{131}I.

Le thiouracile, en bloquant la synthèse des hormones thyroïdiennes, entraîne, nous l'avons vu, des modifications de la croissance des têtards entiers ou hypophysectomisés. Il est toutefois très difficile de savoir si ces modifications sont exclusivement dues à l'arrêt de l'activité thyroïdienne ou si au contraire elles sont partiellement imputables aux effets secondaires du thiouracile maintes fois signalées : pouvoir antioxydant, lésions hépatiques (CHAMBERS - 1953 - chez *Fundulus heteroclitus*) etc... Ayant déjà utilisé l'^{131}I pour l'analyse du métabolisme thyroïdien du têtard d'*Alytes*, nous avons tenté à l'aide de doses plus élevées de supprimer la thyroïde, écartant ainsi les effets secondaires possibles d'un antithyroïdien comme le thiouracile.

Depuis 1950, les thyroïdectomies avec l'iode radioactif ont été pratiquées avec plus ou moins de succès chez les Mammifères, les Oiseaux et les Téléostéens. A notre connaissance cette technique n'a pas été appliquée aux Amphibiens larvaires. Malgré l'emploi de fortes doses d'^{131}I, les thyroïdectomies ne sont pas toujours complètes chez les Poissons, quelques microfollicules doués d'une activité importante échappent parfois à la destruction : ARVY, FONTAINE et GABE - 1956 - chez la truite, OLIVEREAU - 1957 - 63 - chez l'anguille, HARRIS - 1959 - chez *Fundulus*.

Nous avons administré l'iode radioactif à nos têtards en une seule injection intrapéritonéale de 250 μ C. Cette dose extrêmement forte était primitivement une dose d'essai; en effet désirant obtenir une radiothyroïdectomie totale nous avons choisi une quantité d'iode comparativement 4 fois supérieure à celle qui chez l'anguille laisse persister quelques follicules (OLIVEREAU - 1963 - 3,2 millicuries pour une anguille de 50 g). Cette dose ayant entraîné une destruction complète de la thyroïde, sans que le comportement, l'appétit, la longévité des animaux soient perturbés, nous l'avons systématiquement adoptée par la suite. Les premières tentatives ont été faites fin 1966. En 1967, deux séries d'expériences ont été réalisées successivement, l'une avec des têtards entiers, l'autre avec des hypophyséoprives, car nous n'avons pu en une seule fois disposer d'une quantité suffisante d'^{131} I.

1°) Premiers essais. Contrôle histologique de la thyroïdectomie.

Huit têtards de stade B_1 (39 mm - 505 mg) recevant 250μC d'^{131} I le 16.12.66. Injections bien supportées, mortalité nulle. Tous ces animaux ont été fixés individuellement de semaine en semaine pendant 1 mois et demi, les deux derniers étant sacrifiés respectivement 4 mois et 10 mois après l'injection.

- 1 semaine après l'injection : le contrôle histologique ne permet pas de déceler une modification quelconque au niveau de la thyroïde. Les follicules sont bien constitués, pleins de colloïde avec quelques vacuoles de résorption, les épithéliums sont relativement bas. L'allure de cette thyroïde est normale pour la saison.

- 2 semaines après l'injection : la thyroïde est très nettement atrophiée, elle est réduite à une mince bandelette allongée (Fig. 56), (thyroïde normale : forme ovoïde). Quelques follicules encore reconnaissables sont de très petite taille, bordés par 4 ou 5 cellules, ils renferment une plage colloïdale de faible dimension. Les cellules restantes, et principalement leur noyau, ont perdu une grande partie de leur colorabilité.

- 3 semaines après l'injection : la thyroïde a presque complètement disparu, seuls persistent encore quelques débris cellulaires, principalement des noyaux. La zone initialement occupée par la thyroïde est envahie par un enchevêtrement de fibres collagènes.

- Au-delà des 3 premières semaines, les derniers débris cellulaires disparaissent rapidement, les fibres collagènes se développent de plus en plus (Fig. 57). Quatre mois et dix mois après l'injection le réseau conjonctif néoformé a un volume important, il occupe presque toute la place disponible entre le plancher pharyngien et les vaisseaux afférents des arcs branchiaux. Chez les 5 animaux fixés à partir de la 4ème semaine suivant l'injection, nous n'avons pas trouvé la moindre trace de follicule thyroïdien ni dans la zone primitivement occupée par la thyroïde, ni dans l'ensemble de la région péricardiaque et péripharyngienne.

Les différents tissus et organes voisins de la zone détruite par ^{131} I ne présentent pas d'altération histologique évidente à l'exception toutefois du cératohyal qui, chez quelques têtards, a un aspect particulier avec chondroplastes élargis et cloisons de chondrine légèrement ondulées; néanmoins les chondroblastes ne sont pas nécrosés. Malgré la forte dose utilisée, la radiothyroïdectomie n'entraîne donc pas chez le têtard de lésions extrathyroïdiennes importantes, comparables à celles observées chez les souris (GORBMAN - 1950) ou chez les Poissons (LA ROCHE *et al.* - 1965 - *Salmo gairdneri*, BAKER-COHEN - 1961 - *Xiphophorus)* : lésions de la trachée, des vaisseaux sanguins, apparition de tumeurs, etc...

La destruction de la thyroïde par ^{131}I est beaucoup plus rapide chez les Mammifères que chez les Poïkilothermes comme les poissons ou les têtards d'*Alytes*. Chez la souris, 48 heures après l'injection toutes les cellules thyroïdiennes sont nécrotiques, et en une semaine la thyroïde a complètement disparu : elle est alors remplacée par une formation cicatricielle fibreuse. Chez *Salmo gairdneri* (NORRIS et GORBMAN - 1965), les premières nécroses se manifestent 2 à 5 semaines après le traitement, la destruction totale (ou sub-totale) survenant au bout de 8 à 14 semaines, avec apparition d'un tissu conjonctif néoformé.

2°) Radiothyroïdectomies de têtards entiers.

- a) Têtards nés à la fin de l'été.

Expérience réalisée avec des têtards de stade B_1. Taille moyenne : 40 mm, poids moyen : 685 mg.

- 12 têtards recevant 250 μ C ^{131}I le 3.11.67.
- 12 témoins.

Mortalité immédiate nulle.

Deux animaux ont été fixés respectivement 4 semaines et 3 mois après l'injection, à l'histologie la radiothyroïdectomie s'est révélée totale. Le comportement des traités ne semble pas perturbé, l'appétit est important, la vivacité remarquable (en avril 1968, 3 têtards ont sauté hors du bac la même nuit, et sont malheureusement morts desséchés dans la caisse plombée où se trouvait le cristallisoir). En janvier 1969, 6 animaux étaient toujours en vie, soit 1 an et 3 mois après l'injection.

Traités et témoins ont été pesés et toisés régulièrement : résultats tableau 31 et courbes 10.

Date	Nombre de jours après injection	12 Témoins B_1		12 Entiers + ^{131}I - B_1	
		Stade	Taille Poids moyens mm g	Stade	Taille Poids moyens mm g
3.11.67	0	B_1	40 - 0,693	B_1	40 - 0,685
8.12	35	B_3	46 - 0,895	B_3	49 - 1,014
3.1 .68	61	C	51 - 1,117	B_3	52 - 1,350
6.2	95	C	54 - 1,376	B_3	59 - 1,723
15.3	132	D	59 - 1,836	B_3	66 - 2,746
29.4	177	F	63 - 2,300	B_3	71 - 3,150
11.6	220		Mét. le 8.5	B_3	82 - 4,677
23.9	324			B_3	90 - 6,240
15.11	377			B_3	93 - 7,650
24.1 .69	447			B_3	94 - 7,980

Tableau 31.

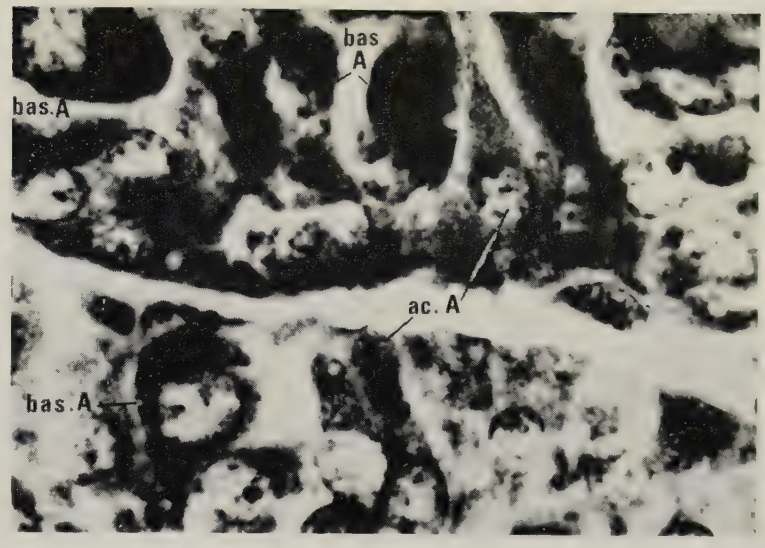


FIG. 55

PARS DISTALIS DE TETARD TRAITE PAR LE THIOURACILE PENDANT SEPT MOIS ET DEMI. x 1640.

Stade C. Cleveland-Wolfe.
Nombreuses basophiles A (bas. A), de grande taille et fortement granulées, voisinant avec les acidophiles A (ac. A).

FIG. 56

TETARD RADIOTHYROIDECTOMISE. ETAT DE LA THYROIDE DEUX SEMAINES APRES L'INJECTION DE 250 μ C D' ^{131} I. x 640.

Quelques follicules en voie de nécrose (f.néc.) avec colloïde (col.) sont encore reconnaissables.

v. af. : vaisseau afférent d'un arc branchial.

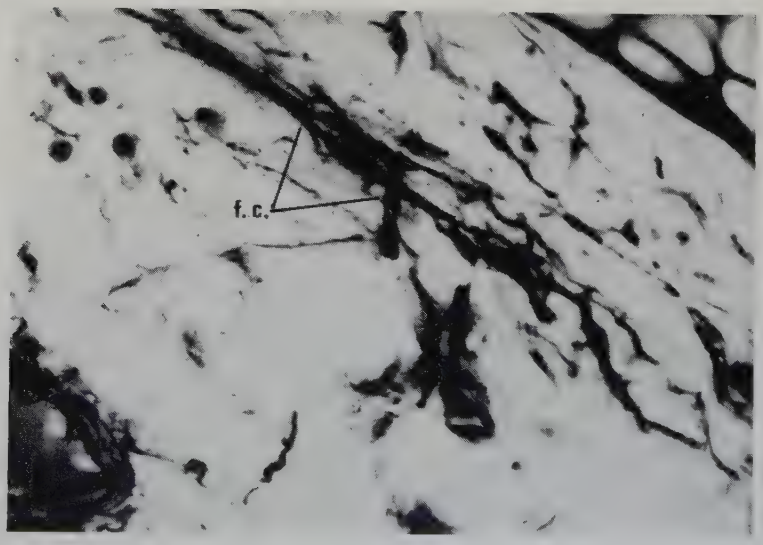
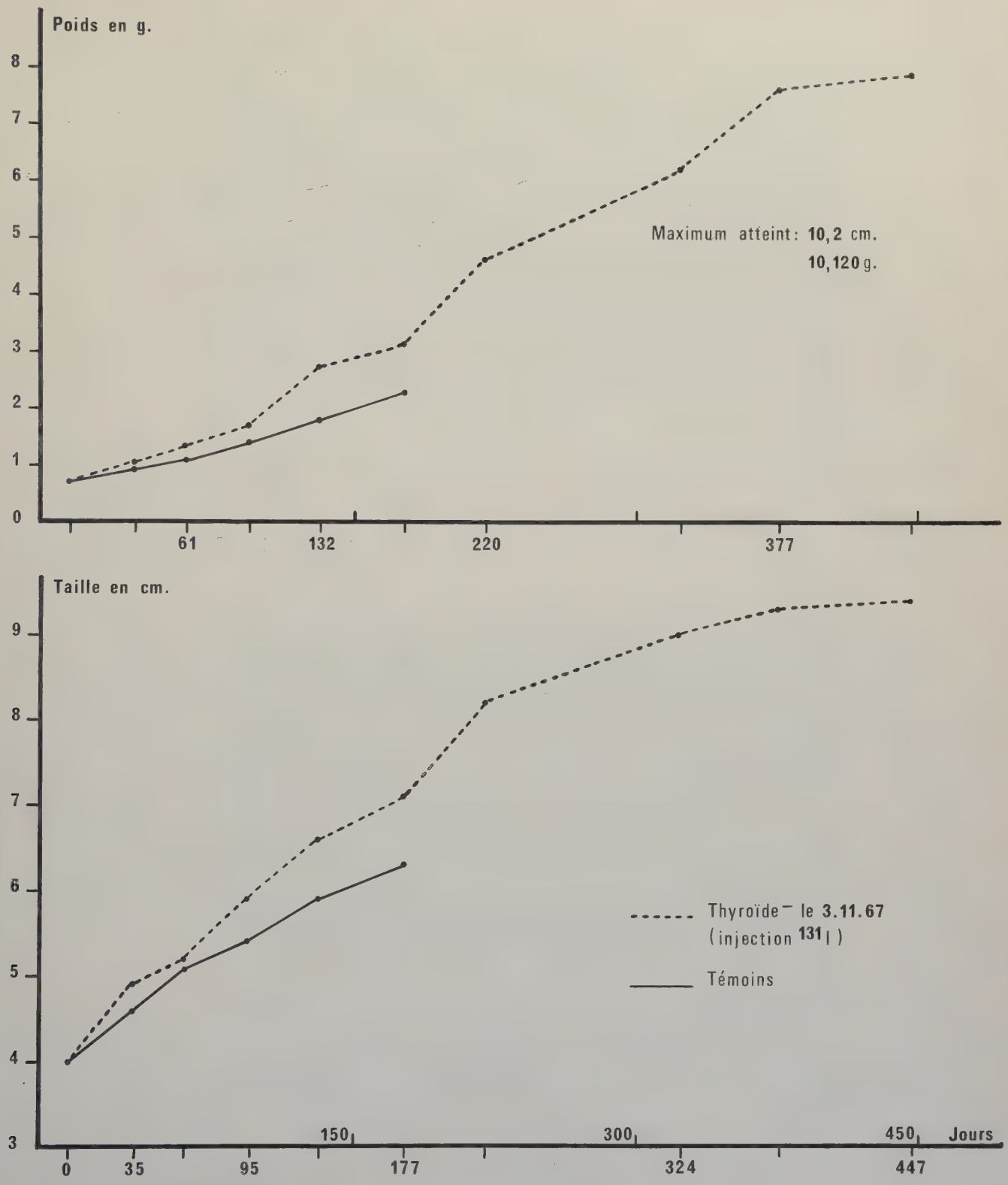


FIG. 57

TETARD RADIOTHYROIDECTOMISE. QUATRE SEMAINES APRES L'INJECTION D' ^{131} I. x 640.

La thyroïde a complètement disparu, elle est remplacée par un réseau de fibres conjonctives (f.c.).


Poids en g.
8
7
6
5
4
3
2
1
0
61
132
220
377
Maximum atteint: 10,2 cm.
10,120 g.
Taille en cm.
9
8
7
6
5
4
3
150
300
450
Jours
0
35
95
177
324
447
Thyroïde – le 3.11.67
(injection 131 I)
Témoins

Courbes 10

Pendant les 10 jours qui suivent l'injection, une évolution morphogénétique rapide est susceptible de se manifester chez les têtards traités qui passent du stade B_1 au stade B_3 (la même évolution s'effectue en 1 mois chez les témoins). Ce brusque développement des ébauches des pattes postérieures est certainement dû à une surproduction momentanée d'hormones thyroïdiennes par une thyroïde encore intacte, surproduction liée à une quantité excessive d'iode dans l'organisme. Au-delà du 15ème jour, la destruction de la thyroïde entraîne bien entendu un blocage absolu de la morphogenèse, alors que chez les animaux traités par le thiouracile une certaine évolution est encore possible.

La croissance des têtards thyroïdectomisés est légèrement supérieure à celle des témoins dès le début de l'expérience, elle s'accentue ensuite progressivement, et à la métamorphose de ceux-ci, la différence est d'environ 8 mm et 850 mg. Chez les thiouracilés, nous l'avons vu, la croissance est inférieure à la normale durant le premier mois (toxicité du produit) supérieure par la suite, la différence avec les témoins étant toutefois moins importante que dans le cas présent.

Après la métamorphose des témoins, le taux de croissance des thyroïdectomisés demeure élevé, et 1 an environ après l'injection d'^{131}I, ces animaux atteignent 93 mm et 7,650 g, valeurs très nettement supérieures à celles relevées après un an de traitement par le thiouracile (66 mm, 3,514 g. Tableau 28 - 71 mm, 3,775 g. Tableau 29). Même les plus gros thiouracilés n'ont jamais une taille semblable après plusieurs années de blocage thyroïdien (animal de 3 ans : 78 mm, 6,490 g). Cette surcroissance, obtenue en un an seulement, entraîne un véritable gigantisme, qui, sans être aussi spectaculaire que chez les hypophyséoprives + STH ou prolactine, n'en est pas moins remarquable : Fig. 58. Nous ne pouvons préjuger de la croissance future de ces têtards thyroïdectomisés, néanmoins les résultats des dernières mensurations (447ème jour) permettent de déceler une baisse assez sensible du taux de croissance durant les 2 derniers mois. Le plus grand des 6 survivants atteignait le 447ème jour : 102 mm et 10,120 g.

- b) Têtards nés au printemps.

- 14 têtards nés en juin 1968, recevant 250 μC le 8.7.68 stade C. Taille moyenne 41 mm. Poids moyen 610 mg.

- 12 témoins.

Les résultats obtenus sont tout à fait identiques à ceux enregistrés avec les têtards nés en septembre, nous ne les exposerons pas en détail. Les têtards traités sont aux stades D ou E 10 jours après l'injection (témoins au stade E en 21 jours), leur croissance est légèrement supérieure à celle des témoins jusqu'à la métamorphose de ceux-ci vers la mi-août (différence de 4 mm et 350 mg environ). Ensuite, croissance très rapide et continue, le 24.1.69 (200ème jour) : taille moyenne : 83 mm, poids moyen 5,787 g .

3°) Radiothyroïdectomies de têtards privés d'hypophyse.

Têtards issus d'une même ponte nés le 10.5.67. Les hypophysectomies ont été pratiquées le 12.5 (moyennes : 17 mm 60 mg) et les injections d'^{131}I le 8.6.

- 20 têtards hypophysectomisés B_1.
- 20 têtards hypophysectomisés B_1 + 250 μC ^{131}I
- 15 témoins.

Résultats des mensurations : tableau 32. Courbes 11.

FIG. 58

TETARDS RADIOTHYROIDECTOMISES PHOTOGRAPHIES QUATORZE MOIS APRES L'INJECTION D' ^{131}I.

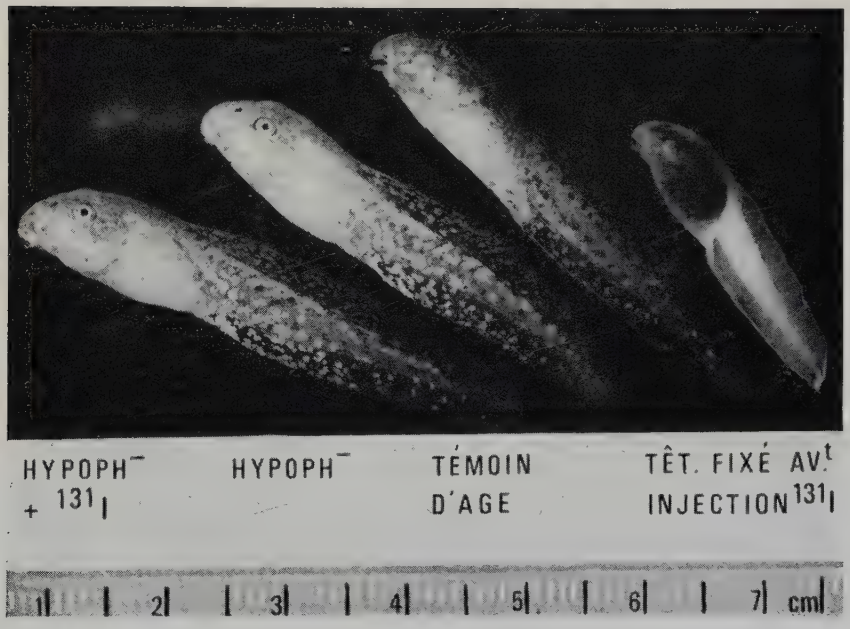


FIG. 59

HYPOPHYSEOPRIVE RADIOTHYROIDECTOMISE (à gauche). Sa taille est approximativement la même que celle de l'hypoyhyséoprive ou du témoin. (Comparer avec la taille atteinte avant l'injection d' ^{131}I, à droite).

Malgré l'hypofonctionnement thyroïdien, la fixation d' ^{131}I est suffisamment importante chez les têtards hypophysectomisés pour provoquer la radiothyroïdectomie dans le même laps de temps que chez les têtards entiers. L'examen histologique de 4 têtards fixés 4 semaines après l'injection permet de constater que leur thyroïde a complètement disparu et qu'elle est remplacée par une plage de tissu fibreux comparable à celles précédemment décrites. Les hypophyséoprives supportent aussi bien l'iode radioactif que les têtards entiers, la mortalité n'est pas plus élevée que dans un lot d'animaux simplement privés d'hypophyse. Plus d'un an et demi après le début de l'expérience (595ème jour), 7 têtards hypophyséoprives et thyréoprives étaient encore en vie. L'iode injectée ne provoque pas d'évolution morphogénétique durant les 10 premiers jours comme chez les têtards entiers.

Date	Nombre de jours après injection	15 Témoins B_1		20 Hypophyse$^-$ B_1	20 Hypophyse$^-$ + ^{131}I
		Stade	Taille mm / Poids moyens g	Taille mm / Poids moyens g	Taille mm / Poids moyens g
8.6.67	0	B_2	33 - 0,345	31 - 0,298	31 - 0,315
15.6	7	B_3	36 - 0,433	34 - 0,383	35 - 0,400
29.6	21	D	41 - 0,643	39 - 0,609	41 - 0,707
7.7	29	E	43 - 0,709	42 - 0,675	44 - 0,788
20.7	42	F	48 - 0,910	48 - 0,925	49 - 0,975
18.8	71		Mét. le 2.8	52 - 1,212	53 - 1,308
11.9	95			53 - 1,306	55 - 1,412
11.10	125			56 - 1,497	58 - 1,602
18.12	193			59 - 1,685	61 - 1,870
11.3.68	276			64 - 2,130	65 - 2,225
29.4	325			65 - 2,247	66 - 2,390
11.6	368			66 - 2,295	66 - 2,450
26.7	413			66 - 2,320	66 - 2,466
23.9	472			67 - 2,469	68 - 2,674
21.11	531			70 - 2,935	71 - 3,080
24.1.69	595			71 - 3,104	72 - 3,296

Tableau 32.

Alors que les hypophysectomisés traités par le thiouracile ont toujours une croissance inférieure à la normale, et demeurent constamment plus petits que les hypophyséoprives simples, même après un an et demi d'expérience, il semble surprenant de constater que la radiothyroïdectomie associée à l'hypophysectomie ne perturbe nullement la croissance. En dépit d'un léger retard initial dû à l'hypophysectomie, les têtards traités par ^{131} I ont grandi aussi vite que les témoins (Fig. 59) et après la métamorphose de ces derniers, leur croissance s'est poursuivie selon un rythme modéré très voisin (légèrement supérieur) de celui des animaux simplement hypophysectomisés.

4°) Conclusions.

Après les résultats obtenus avec la radiothyroïdectomie, il devient évident qu'avec l'emploi du thiouracile, les effets secondaires de ce produit sur l'organisme du têtard masquent partiellement l'influence exacte du blocage thyroïdien.

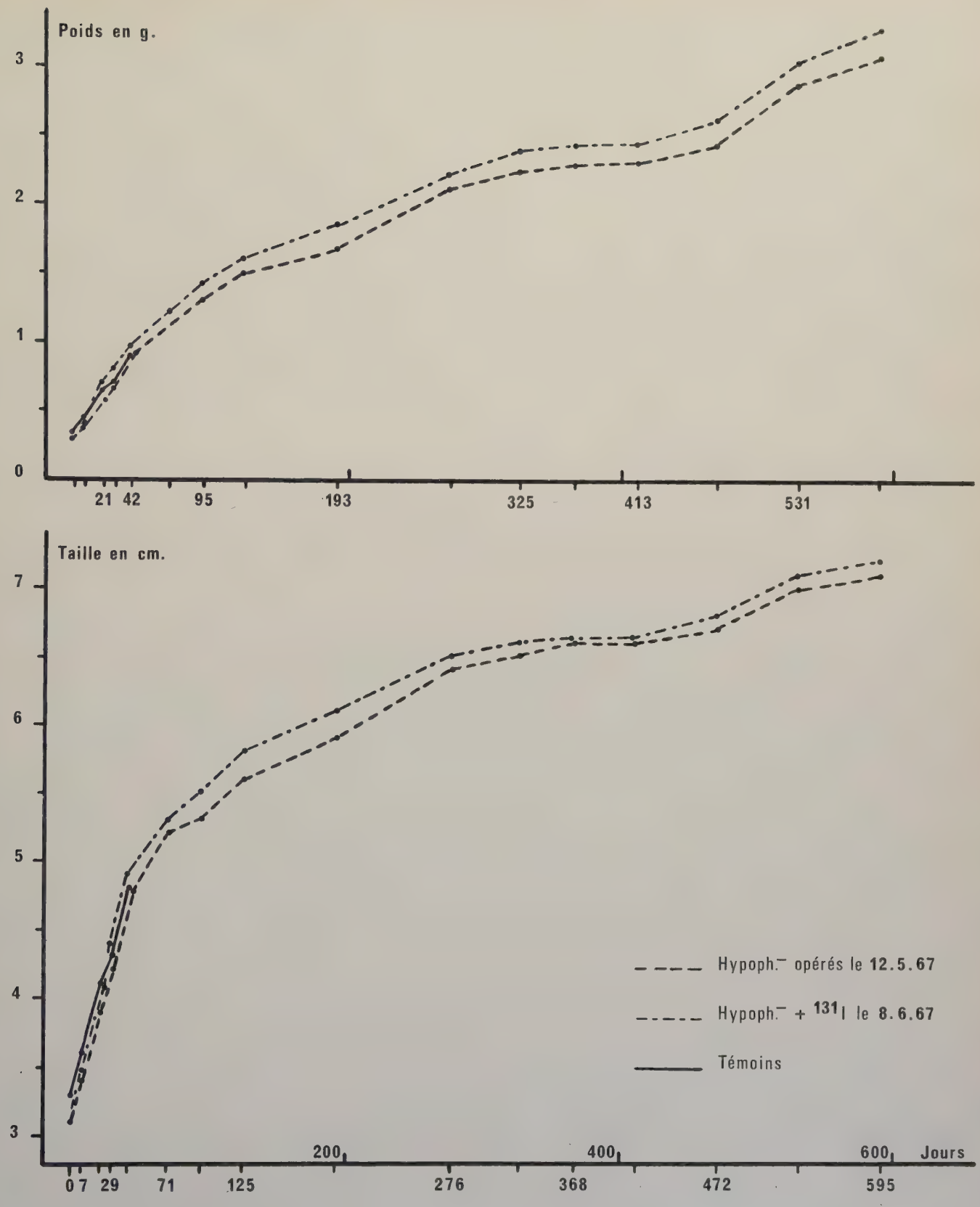
Une injection de 250 μC d'^{131} I provoque en 3 semaines la destruction totale de la thyroïde du têtard d'*Alytes* sans entraîner de lésions secondaires et sans perturber le comportement et la vitalité de cet animal, ce qui bien entendu est un élément très favorable à la poursuite d'expériences de longue durée.

La radiothyroïdectomie, en supprimant de la manière la plus rigoureuse la formation des hormones thyroïdiennes, provoque un arrêt de la morphogenèse et permet aux têtards qui conservent leur hypophyse de grandir plus vite que les témoins. Elle permet également à ces têtards d'acquérir, en un an, une taille gigantesque que la prolongation de la vie larvaire ne peut à elle seule expliquer. En effet, ni les têtards normaux nés en juillet, se métamorphosant 10 mois plus tard, ni les divers animaux dont nous avons bloqué d'une manière ou d'une autre la morphogenèse, n'ont présenté une telle croissance.

Les têtards radiothyroïdectomisés et hypophysectomisés ont une croissance en tout point normale qui se poursuit uniformément et à un taux modéré, bien au-delà de la métamorphose des témoins. Il est assez surprenant de constater que l'organisme du têtard puisse effectuer une telle croissance en l'absence simultanée d'hormone de croissance et d'hormones thyroïdiennes.

Nos résultats sont assez semblables à ceux enregistrés par ALLEN, HOSKINS et HOSKINS et SMITH, principalement en ce qui concerne les animaux uniquement thyroïdectomisés. Dans le cas d'une ablation double (thyroïde-hypophyse), les différences sont plus importantes, comme lors des hypophysectomies.

D'une façon générale les divers têtards étudiés sont beaucoup moins résistants que ceux d'*Alytes* et leur survie beaucoup moins longue. Pour ALLEN (1916-17-18-25) les têtards de *Bufo americanus* thyroïdectomisés grandissent normalement jusqu'à l'entrée en prométamorphose des témoins, ensuite croissance légèrement supérieure jusqu'à la métamorphose de ceux-ci, les rares survivants pouvant atteindre 2 fois la taille maximum des témoins. Constatations à peu près identiques avec les têtards de *Rana pipiens*, la mortalité des thyréoprives est élevée, quelques animaux atteignant 12,3 cm après 14 mois d'expériences (témoins avant le «climax» : 8,5 cm). Chez les deux espèces étudiées, thyroïdectomisés + hypophysectomisés restent notablement plus petits que les témoins, de la même manière que les animaux simplement privés d'hypophyse. Les têtards de *Rana sylvatica* sans thyroïde (HOSKINS et HOSKINS - 1919) ont une croissance supérieure à celle des têtards entiers uniquement à partir de la prométamorphose : thyréoprives - 54 mm, témoins - 50 mm, ensuite ils continuent à grandir pendant 9 mois et atteignent 72 mm (taille maximum). Pour SMITH (1920), pas de croissance excessive des têtards de *Rana aurora* et *Rana boylei* privés de thyroïde tant que les témoins sont larvaires; les têtards thyroïdectomisés de *Bufo boreas* au contraire sont nettement plus grands que les témoins : thyréoprives - 70 mm, témoins au début du «climax» 58 mm.


Poids en g.
3
2
1
0
21 42
95
193
325
413
531
Taille en cm.
7
6
5
4
3
Hypoph.⁻ opérés le 12.5.67
Hypoph.⁻ + 131I le 8.6.67
Témoins
200
400
600
Jours
0 7 29
71
125
276
368
472
595

Courbes 11

Troisième Partie : ESSAI D'INTERPRETATION.

Des diverses observations effectuées sur la morphogenèse et principalement la croissance des têtards d'*Alytes*, on peut dégager plusieurs traits essentiels.

- Chez le têtard normal la présence simultanée dans l'organisme d'hormones thyroïdiennes et d'hormone de croissance hypophysaire est indubitable. Si la morphogenèse s'accomplit ce ne peut être que grâce aux iodothyronines. La *pars distalis* de l'hypophyse contient à tous les stades de nombreuses cellules acidophiles très actives, réparties en trois catégories, et qui, manifestement, sécrètent au moins une hormone de croissance, soit la STH soit la prolactine (les tissus de l'animal réagissant aussi bien à l'une qu'à l'autre) soit enfin les deux à la fois.

- La suppression des synthèses thyroïdiennes par le thiouracile, ou mieux par radiothyroïdectomie, entraîne, outre un arrêt définitif de la morphogenèse, une croissance supérieure à la normale devenant par la suite très importante et très rapide : le gigantisme apparait après 12 à 14 mois. Cette surcroissance n'est certainement pas dûe à une production excessive d'hormone somatotrope, car, en dépit d'une augmentation volumétrique de l'adénohypophyse (liée au développement des cellules TSH et à l'apparition de méats), l'histologie fine ne fait ressortir ni la multiplication du nombre des cellules acidophiles, ni leur hyperactivité.

- L'hypophysectomie bloque irrémédiablement la morphogenèse mais ne ralentit que très peu la croissance du têtard. Après la métamorphose des témoins cette croissance se poursuit modérément et d'une façon continue pendant 2 à 3 ans. L'ablation de l'hypophyse a une double conséquence : d'une part elle entraîne la disparition de l'hormone de croissance dans l'organisme, et d'autre part elle provoque un hypofonctionnement thyroïdien très accentué (perte de 9/10 de l'activité normale), la quantité d'hormones thyroïdiennes synthétisées étant insuffisante pour assurer la moindre évolution morphogénétique, en particulier au niveau des ébauches des pattes postérieures.

- L'hypophysectomie associée à une radiothyroïdectomie (sans tenir compte du blocage par le thiouracile dont la toxicité masque les effets véritables) place l'organisme du têtard dans des conditions presque identiques à celles d'une hypophysectomie simple. Malgré l'absence totale d'hormones thyroïdiennes et d'hormone de croissance, les têtards grandissent selon un taux encore plus proche de la normale que chez les hypophyséoprives. La croissance est ensuite régulière et continue pendant au moins un an et demi.

En résumé, quand les deux catégories d'hormones (thyroïdiennes et somatotrope) font défaut simultanément la croissance du têtard est normale, et, en raison de la prolongation de la vie larvaire elle peut se poursuivre d'une manière uniforme et modérée pendant 2 ans ou plus. Quand seule l'hormone somatotrope est élaborée, la croissance est nettement supérieure à la normale et très rapide. Inversement, il serait intéressant de pouvoir maintenir le taux d'activité thyroïdienne chez un hypophyséoprive, malheureusement, les injections de TSH même à faibles doses provoquent un emballement de la thyroïde et accélèrent la morphogenèse.

Les tissus du têtard sont donc probablement doués d'une grande autonomie de croissance.

Chez le têtard entier il doit s'établir un équilibre entre l'hormone somatotrope et les hormones thyroïdiennes, équilibre qui permet la croissance harmonieuse de l'organisme. Les hormones thyroïdiennes, et la thyroxine en particulier, ont chez les Amphibiens larvaires une action morphogénétique bien connue, action qui s'effectue toujours au détriment de la croissance. Si la thyroxine était la seule hormone sécrétée il est fort possible que les différents tissus et organes se différencieraient mais ne se développeraient pas (ou très peu). STEINMETZ (1954) en traitant des têtards de *Rana clamitans* par des doses extrêmement faibles de thyroxine observe un léger ralentissement de la croissance, sans accélération de la morphogenèse. L'hormone somatotrope stimule la croissance des tissus en partie inhibée par la thyroxine. Un simple examen des courbes de croissance des têtards normaux montre précisément que le taux de croissance est élevé durant la prémétamorphose et le début de la prométamorphose, périodes durant lesquelles la thyroïde n'est pas très active. Pendant la fin de la prométamorphose et le début du «climax» (les animaux s'alimentant encore) l'activité thyroïdienne devient très importante et, parallèlement, le taux de croissance diminue.

Lorsque l'on rompt l'équilibre endocrinien en supprimant la thyroïde, l'hormone somatotrope (ou son équivalent) sécrétée à un taux normal stimule la croissance de l'organisme : en effet, libéré de l'action thyroïdienne antagoniste, celui-ci se développe rapidement et démesurément (gigantisme). Si au contraire, l'organisme du têtard n'est sollicité ni par la thyroxine ni par l'hormone somatotrope, la croissance supposée autonome des tissus peut se manifester : l'animal grandit aussi vite que les témoins, puis, son état larvaire persistant, il continue à se développer modérément sans toutefois atteindre une taille gigantesque

STEINMETZ en 1954 avait déjà émis l'hypothèse selon laquelle la croissance des têtards d'Anoures s'effectuerait grâce à un contrôle endocrinien résultant d'un équilibre permanent entre thyroxine et hormone de croissance. Mais n'ayant pratiqué ni hypophysectomie, ni thyroïdectomie, il n'envisageait aucunement la possibilité d'une croissance autonome.

Le têtard d'*Ilytes* est-il vraiment au point de vue croissance un Amphibien larvaire exceptionnel ? Nous ne le pensons pas. Chez de nombreuses espèces la croissance est inférieure à la normale à la suite de l'ablation de l'hypophyse seule ou de l'hypophyse et de la thyroïde réunies (ALLEN et SMITH); on en a conclu naturellement que chez ces animaux l'hypophyse était responsable de la croissance. Si elle assure seule la croissance, comment expliquer alors que ces têtards hypophysectomisés précocement puissent néanmoins, en quelques semaines, passer d'une taille minuscule (quelques mm) à une taille relativement importante lors de la métamorphose des témoins (41 mm chez *Rana aurora*, 45 mm chez *Rana boylei*, 44 mm chez *Bufo boreas*, etc...) ? Pourquoi dans ces conditions ces têtards ne sont-ils pas restés rigoureusement nains comme de jeunes oiseaux ou de jeunes mammifères hypophysectomisés ?

Nous pensons plutôt que l'autonomie de croissance des tissus existe chez de nombreux Amphibiens larvaires mais à des degrés divers, très importante chez *Ilytes*, plus faible pour d'autres espèces (De la même manière il existe pour les différentes larves d'Amphibiens une gamme nuancée des seuils de réactivité des tissus, notamment au niveau des ébauches des pattes postérieures. Avec hypophysectomie + thyroïdectomie, aucune évolution de ces ébauches chez *Ilytes*, même après 3 ou 4 ans; tandis que les ébauches atteignent en quelques mois : chez *Rana boylei* 0,3 mm, chez *Rana pipiens* 1 à 2,5 mm, chez *Bufo americanus* 5 à 6 mm).

Cette croissance du têtard d'*Ilytes* qui peut s'effectuer en l'absence d'hypophyse et de thyroïde, est-elle réellement autonome ? L'hypothalamus ne jouerait-il pas à cet égard un rôle important ?

CHAPITRE IV

DIENCEPHALECTOMIES ASSOCIEES OU NON A DES HYPOPHYSECTOMIES.

LE ROLE DU COMPLEXE HYPOTHALAMO - HYPOPHYSAIRE.

Les premiers travaux concernant l'hypothalamus des Amphibiens datent d'une trentaine d'années. En 1938, ETKIN et ROSENBERG avaient détruit la région infundibulaire des têtards de *Rana sylvatica*, en mettant l'encéphale à nu dorsalement et en le soulevant après avoir sectionné les deux nerfs olfactifs et un nerf optique. UYEMATSU en 1940, avait le premier, obtenu des têtards privés d'hypothalamus en enlevant le primordium de cette région sur des neurulas de *Bufo vulgaris formosus*. (Essais identiques d'IRIKIMOVICH en 1947). WEISS - 1941 - prélevait le diencéphale à des larves d'*Amblystoma tigrinum* et de *Triturus formosus* pour le greffer à des larves entières, mais il se débarrassait immédiatement des donneurs. ETKIN et UYEMATSU avaient observé une inhibition de la morphogenèse de leurs opérés, mais, à cette époque, on ne soupçonnait pas encore la présence d'éléments neurosécréteurs dans l'hypothalamus des Amphibiens, et ces auteurs attribuaient le retard de la morphogenèse à une dégénérescence de l'hypophyse.

Après les premiers arguments apportés par GREER en 1952 sur la présence d'un T.R.F. dans l'hypothalamus des Mammifères, plusieurs auteurs démontrèrent l'existence de fibres neurosécrétrices dans l'éminence médiane, et d'un système porte-hypophysaire chez les Amphibiens adultes : DAWSON - 1953 - chez *Rana pipiens*, WILSON *et al.* - 1957 - chez *Hyla regilla* et DIERICKX et Van den ABEELE - 1959 - chez *Rana temporaria*. Parallèlement à ces travaux, de nombreuses expériences de suppression des relations hypothalamo-hypophysaires furent réalisées sur des Amphibiens embryonnaires, larvaires ou adultes.

En immergeant des gastrulas dans une solution de saccharose à 10 °/₀ on obtient des larves plus ou moins monstrueuses (IWASAWA - 1956) et on empêche l'adénohypophyse d'établir des connexions normales avec l'éminence médiane : DRISCOLL et EAKIN - 1955 - sur *Bufo boreas* et *Hylla regilla*, MAZZI et GUARDABASSI - 1957 - chez *Bufo bufo* («larve albini da zucchero»).

CHANG - 1958 - reprenant l'expérience de UYEMATSU obtenait des larves de *Rana pipiens* et *Rana nigromaculata* privées d'hypothalamus en enlevant le primordium au stade neurula.

Des transplantations de l'ébauche hypophysaire de l'embryon hors des régions pharyngienne et périencéphalique ont été pratiquées par NONAKA et SATO - 1957, PASTEELS - 1957, sur l'embryon de *Pleurodeles waltlii*, et ETKIN et LEHRER - 1958-60 , chez *Rana pipiens*.

En 1961, ETKIN et SUSSMAN interrompent les relations hypothalamo-hypophysaires des larves d'*Amblystoma maculatum* en sectionnant la tige pituitaire et en glissant une plaquette de pyroxiline entre les deux lèvres de la coupure, de manière à éviter d'éventuelles reconnexions ou revascularisations.

Chez l'adulte, les diverses opérations ont été faites par voie buccale : lésions de la région préoptique sur *Triturus cristatus* par MAZZI - 1958, ablation de l'hypophyse et greffe sous l'éminence médiane chez *Bufo bufo*, JACOBSON et JØRGENSEN - 1956, et toujours chez *Bufo* destruction de l'éminence médiane JØRGENSEN *et al.* - 1960.

Hormis les premières expériences de UYEMATSU, renouvelées par CHANG, des études portant sur des têtards privés d'hypothalamus n'avaient pas été réalisées jusqu'en 1960. Simultanément SREBRO, GUARDABASSI, VOITKEVICH et nous-même avons repris ces expériences sur une plus grande échelle. La technique utilisée par ces trois auteurs est assez voisine de la nôtre : têtards opérés par voie dorsale et diencéphale ou prosencéphale entier extirpé. Les travaux de SREBRO - 1961 - et GUARDABASSI - 1961 - ont été réalisés sur des têtards de *Xenopus laevis*, ceux de VOITKEVICH - 1962 (présentés en 1961) sur *Rana esculenta*, *Pelobates fuscus*, *Bombina bombina* et *Bufo viridis* larvaires.

Après avoir réalisé en 1959 une étude topographique de l'encéphale du têtard d'*Ilytes* et pratiqué des injections de solutions de gélose à l'intérieur des cavités ventriculaires (REMY et BOUNHIOL - 1961)*, nous avons tenté en 1961 par voie dorsale des ablations de diverses régions encéphaliques. L'extirpation du télencéphale ne perturbe pas d'une manière sensible le comportement et la morphogenèse des têtards (REMY et BOUNHIOL - 1962), la destruction du mésencéphale au contraire s'avère catastrophique pour l'animal et entraîne une mort rapide. Les ablations de diencéphale se sont révélées très fructueuses par leur action inhibitrice sur la morphogenèse des animaux. Ces diencéphalectomies ont été parfois associées à des hypophysectomies.

* La gélose après solidification persiste très longtemps au sein de l'encéphale, cette technique est susceptible d'être utilisée pour l'étude de l'action directe sur telle ou telle partie de l'encéphale, de diverses substances préalablement mélangées à la solution.

Première Partie : DIENCEPHALECTOMIES. LE ROLE DU DIENCEPHALE

I. Mortalité post-opératoire. Pigmentation et comportement des têtards privés de diencéphale.

Les diencéphalectomies peuvent se pratiquer à tous les stades de la vie larvaire y compris sur des têtards naissants. L'opération est extrêmement brève mais l'hémorragie est parfois importante. La mortalité post-opératoire, essentiellement liée à cette hémorragie, est variable selon les séries d'opérés, elle peut être nulle ou importante; elle ne dépasse jamais 10% . Comparée à la mortalité en cours d'expérience elle est toujours négligeable.

Quelques heures après l'opération un assombrissement général des téguments se manifeste. En 3 ou 4 jours, les animaux acquièrent une teinte noire intense qu'ils conservent toute leur vie. L'ablation du diencéphale entraîne rapidement de graves perturbations du métabolisme hydrique, un oedème important apparait en quelques jours, et persiste avec une intensité maximum durant 3 ou 4 mois, il s'estompe ensuite très progressivement et ne disparait vraiment qu'après un an de vie larvaire. (Fig. 60 et 62). Pendant les 3 premiers mois les opérés s'alimentent moins que des têtards entiers hypophysectomisés, leur appétit devenant par la suite plus proche de la normale. Lorsque les animaux atteignent le stade F, ils refusent toute nourriture, et, les essais de gavage n'ayant pas donné de résultats satisfaisants, ils meurent d'inanition après de très nombreux mois de jeûne total.

Sans être apathiques, les diencéphaloprives ne sont pas très vivaces, ils nagent normalement mais par exemple ne sautent jamais hors des cristallisoirs comme les hypophyséoprives ou les témoins. D'une manière générale, ils sont assez fragiles, très sensibles à la chaleur, à la pollution de l'eau, ils supportent assez mal les anesthésies et les manipulations (lors des pesées, la peau des très gros opérés s'effrite parfois et libère instantanément la mélanine, maculant ainsi le papier filtre utilisé pour un séchage succinct). Un des plus grands diencéphaloprives obtenus a cessé totalement de s'alimenter après avoir été anesthésié pour une photographie. Contrairement à ce que nous avons pu observer chez les hypophyséoprives, les très longues survies sont rares chez les diencéphalectomisés.

II. Diencéphalectomie et morphogenèse.

A) Opérations à différents stades.

1°) Opérations durant la prémétamorphose et la prométamorphose.

a) Premiers essais.

Un premier lot de 15 têtards au stade D a été opéré le 16.8.61. Alors que les 15 animaux servant de témoins étaient tous métamorphosés le 10 septembre (25ème jour), les opérés mouraient successivement du 27ème jour au 100ème jour sans avoir dépassé le stade D.

15 têtards au stade B_1 opérés le 13.9.61 ne survécurent que 2 mois et demeurèrent bloqués au stade atteint lors de l'opération.

Une troisième série de diencéphalectomies fut réalisée sur 15 têtards de stade B_2 le 26.12.61, 15 animaux servant de témoins. La morphogenèse des opérés fut constamment en retard sur celle des témoins (Fig. 60). Le 14.5.1962 (139ème jour) alors que les témoins se métamorphosaient, 2 des 11 opérés survivants étaient au stade F, les 9 autres aux stades D ou E. Le 4 août (220ème jour) les 6 derniers opérés étaient encore au stade E mais leurs pattes antérieures bien constituées faisaient saillie sous la peau. Deux têtards parvinrent ensuite au stade F (dont un avec une seule patte avant sortie), ils mouraient respectivement le 1.10 et le 29.12.62 (un an après l'opération). Le dernier opéré de cette série est mort au stade E le 8.3.63, soit après un an et 2 mois de vie larvaire.

b) Opérés au stade B_1 .

- 30 têtards diencéphalectomisés le 15.7.63 (mortalité post-opératoire : 4)
- 10 témoins.

Les stades des témoins et opérés ont été régulièrement relevés. Dans le tableau 33 nous avons noté le nombre et le stade des survivants à différentes dates.

Dates	22.8.63	4.9	6.12	1.4.64	24.5	12.6	15.10	5.1.65	2.6	21.6
Nombre jours après opération	38	51	144	260	313	332	1 an 3 mois	539	687	1 an 11 mois
30 B_1	2 C	2 D	1 F - 2 E	2 F	2 F - 2 E	3 F				dernier
	2 B_3	3 C	1 D - 4 C	2 E	4 D	2 E	2 F	1 F	1 E	mort
Diencéphale⁻	3 B_2	7 B_2	4 B_3	3 D	1 C	4 D	4 E	3 E		E
	13 B_1	3 B_1	2 B_1	5 B_3	3 B_3	3 C	2 D			
10 B_1	3 D	3 E	3 mét.							
Témoins	7 C	7 D	le 14.10 7 D	7 D	Tous mét.					

Tableau 33.

Après étude de ce tableau on peut faire une remarque très importante : l'évolution morphogénétique des opérés se poursuit d'une manière hétérogène. Si dans son ensemble la morphogenèse est retardée comparativement à celle des témoins, certains animaux paraissent beaucoup plus affectés que d'autres par la diencéphalectomie, exemple : 332ème jour, 3 opérés au stade F et 3 encore au stade C. Ces variations individuelles ont été enregistrées dans toutes nos séries d'opérés. Tous les opérés qui ont vécu plus d'un an ont atteint les stades D ou E (derniers témoins métamorphosés le 313ème jour), 3 animaux sont parvenus au stade F mais n'ont pas présenté jusqu'à leur mort, la moindre régression caudale. Le dernier têtard est mort 1 an 11 mois après l'opération.

c) Opérés au stade B_3 .

- 20 têtards diencéphalectomisés le 3.8.63 (mortalité post-opératoire : 1)
- 10 témoins.

Résultats tableau 34.

Dates	26.8.63	11.9	23.9	30.9	7.10	14.2.64	29.6	27.7	15.9	1.3.65
Nombre jours après opération	23	39	51	58	65	195	230	258	308	1 an 7 mois
20 B_3	2 C	2 D 2 C	2 D 2 C	2 D 3 C	1 E 1 D 3 C	2 E 2 D 3 C	1 F 2 D 2 C	2 E 1 D	1 F 1 D	dernier mort
Diencéphale⁻	16 B_3	12 B_3	10 B_3	9 B_3	5 B_3	2 B_3	1 B_3	2 C	1 C	F
10 B_3	6 D	4 E 5 D	3 mét. 3 F 3 E	3 mét. 3 F	4 dern. mét.					
Témoins	4 C	1 C	1 D	1 E						

Tableau 34.

La morphogenèse des opérés a lentement évolué; alors que les derniers témoins se métamorphosaient (65ème jour), les 12 opérés encore en vie étaient au stade B_3, C, D ou E. Chez 2 diencéphaloprives seulement on a pu observer la sortie des pattes antérieures. Un de ces deux têtards, ayant atteint le stade F en août 64, cessait alors de s'alimenter pour entrer dans une période de jeûne absolu d'une durée de 6 mois et demi (mort le 1.3.65).

d) Opérés au stade D.

- 15 têtards diencéphalectomisés le 26.7.63 (mortalité post-opératoire nulle).
- 15 têtards opérés le 26.7.63 et dont **seule la partie supérieure** du diencéphale a été enlevée, les noyaux préoptiques préservés (mortalité post-opératoire nulle).
- 10 témoins.

Résultats tableau 35.

Dates	17.8.63	26.8	10.9	16.9	21.10	9.1.64	18.3	8.5	1.9	8.11.65
Nombre jours après opération	22	31	46	52	87	167	235	286	402	2 ans 3 mois
15 D Diencéphale⁻	3 E 11 D	4 E 9 D	2 E 8 D	2 E 8 D	3 E 7 D	2 E 6 D	1 F 1 E 5 D	2 E 3 D	2 F	Dern. mort F
15 D Diencéphale supérieur⁻	1 F 10 E 4 D	1 mét. 2 F 10 E 2 D	2 mét. 3 G 5 F 4 E	4 mét. 3 G 3 F 2 E	5 dern. mét.					
10 D Témoins	3 mét. 3 F 4 E	2 mét. 1 G 4 F	Tous mét.							

Tableau 35.

Les témoins se sont métamorphosés de la mi-août à la mi-septembre. Chez les têtards ayant subi une diencéphalectomie partielle, la morphogenèse a été légèrement ralentie, la métamorphose survenant avec un mois de retard en moyenne. Pour les têtards totalement privés de diencéphale, évolution beaucoup plus lente, la majorité d'entre eux parvenant toutefois au stade E, et 3 au stade F sans présenter de régression caudale. Dernier animal mort au stade F, 2 ans et 3 mois après l'opération.

e) Opérés au stade E.

- 12 têtards diencéphalectomisés le 30.7.63 (mortalité post-opératoire nulle).
- 10 témoins.

Les témoins étaient tous métamorphosés au début septembre. Les opérés ont atteint très rapidement le stade F (10 d'entre eux en une période de 12 jours). Pas d'évolution ultérieure. Cette expérience a été malheureusement arrêtée en raison du décès prématuré de tous les opérés (au stade F) le 23. 9.63 à la suite d'une forte chaleur orageuse.

2°) Opérations durant le «climax».

Le 30.3.65 nous avons pratiqué l'ablation du diencéphale sur 12 têtards au stade F (mortalité post-opératoire : 2) et sur 12 animaux au stade G (mortalité nulle).

La régression caudale ne s'est jamais manifestée chez les diencéphaloprives de stade F, alors que les témoins se métamorphosaient une quinzaine de jours plus tard. Les têtards ayant déjà cessé naturellement de s'alimenter lors de l'opération, ne prirent aucune nourriture jusqu'à leur mort (survenant de mai à octobre). Le dernier opéré mourut le 15.3.66 dans un état de maigreur extrême, après un an ou presque de jeûne total).

Les 12 opérés au stade G se sont comportés comme leurs témoins et se sont métamorphosés en même temps qu'eux (5 à 6 jours après l'opération). La diencéphalectomie n'a pas empêché l'achèvement de la régression caudale déjà amorcée et l'adaptation à la vie aérienne, néanmoins le noircissement caractéristique de la peau s'est manifesté.

3°) Survie des opérés.

Comparée à celle des hypophyséoprives, la survie des têtards privés de diencéphale est toujours beaucoup plus brève, et ceci pour deux raisons principales. D'une part ces diencéphaloprives sont extrêmement fragiles, d'autre part les plus résistants en atteignant, après plusieurs mois le stade tétrapode, perdent toute possibilité de s'alimenter, et malgré leur extrême résistance à l'inanition on conçoit aisément qu'ils ne puissent survivre 4 ou 5 ans comme les hypophyséoprives. La plupart des opérés ne dépassent pas en général 14 ou 15 mois. Ceux dont la morphogenèse est la plus ralentie et qui de ce fait peuvent s'alimenter plus longtemps vivent en général 2 ans ou 2 ans et quelques mois. Toutefois 2 de nos opérés ont dépassé 3 ans et 4 mois. Ces animaux, reliquat d'un lot destiné à la fixation pour histologie, encore en vie en janvier 69 (stade F) avaient été opérés au stade B_1 en octobre 1965. Cette survie exceptionnelle doit être attribuée certainement au fait que ces deux têtards n'ont jamais été manipulés, ni pesés, ni anesthésiés.

Chez les vieux diencéphaloprives, en plus d'une surcroissance notoire dont nous reparlerons, il convient de remarquer que les pattes postérieures sont toujours très bien développées et de dimensions harmonieuses par rapport au reste du corps (Fig. 62). Lorsque ces opérés atteignent le stade F, la présence des 4 pattes et l'amaigrissement progressif du corps contribuent à leur donner un aspect salamandriforme caractéristique, (Fig. 61) (également observé par VOITKEVICH - 1962 - chez quelques diencéphaloprives).

B) Contrôle histologique des opérations.

Les noyaux préoptiques étant situés dans la partie centrale du diencéphale qui est intégralement extirpé, les chances d'obtenir une opération imparfaite sont infimes. Effectivement, chez tous les diencéphaloprives fixés, même les plus âgés et les plus évolués au point de vue morphogénétique, nous n'avons jamais rencontré, après coloration à la fuchsine paraldéhyde, la moindre trace de neurosécrétat.

Quelques jours après l'opération, le Télencéphale se rapproche progressivement du Mésencéphale et de la zone infundibulaire intacte. Les deux lèvres de la section s'accolent et une cicatrisation s'amorce à partir de la 3ème semaine post-opératoire. Un mois à un mois et demi après la diencéphalectomie la fusion entre Télencéphale et Mésencéphale est complète, aucune zone cicatricielle n'est apparente, et, bien que les techniques particulières à l'étude des fibres nerveuses n'aient pas été utilisées, les connexions entre ces deux parties de l'encéphale semblent importantes.

Chez quelques animaux, il est possible d'observer la pénétration à l'intérieur de la zone de fusion d'au moins un des deux nerfs optiques préalablement sectionnés. On peut également noter la formation d'un «troisième ventricule» rudimentaire résultant de l'élargissement au niveau des «trous de Monro» de la partie postérieure des deux ventricules télencéphaliques. Ces deux ventricules fusionnent et affleurent en surface dorsalement, simplement recouverts par une fine membrane sans plexus choroïde. Exceptionnellement, chez un opéré de 5 mois, télencéphale et mésencéphale occupaient encore leur position initiale et n'étaient pas fusionnés; distants de 230 μ environ ils étaient simplement reliés par un fin tractus de 8 μ de large et s'apparentant à un nerf.

C) *Conclusions.*

L'ablation complète du diencéphale, en privant le têtard d'*Alytes* des Noyaux préoptiques de l'hypothalamus, entraîne, chez cet animal, des perturbations importantes du métabolisme, une hyperpigmentation et une inhibition plus ou moins marquée de la morphogenèse.

Les perturbations métaboliques sont surtout importantes durant les premiers mois; elles se traduisent principalement par une hydratation excessive des opérés. De tels phénomènes ont également été signalés par VOITKEVICH - 1962 - chez les têtards des différentes espèces hypothalamectomisés.

L'hyperpigmentation, liée à l'hypertrophie de la *pars intermedia*, résulte de la levée du frein hypothalamique sur la production d'hormone mélanostimulante - M.S.H., (ETKIN - 1940 - ETKIN et LEHRER - 1960).

La diencéphalectomie ralentit la morphogenèse et empêche l'accomplissement de la métamorphose. L'inhibition est plus ou moins marquée selon les individus mais tous peuvent atteindre le stade E voire le stade tétrapode (F); néanmoins la régression caudale ne s'effectue jamais. L'opération peut être pratiquée à tous les stades de la vie larvaire : du stade B_1 au stade F inclus elle a les mêmes effets inhibiteurs, au stade G (régression caudale amorcée) elle est inefficace, ce qui ne saurait nous surprendre, puisque même l'hypophysectomie n'a aucune action à ce stade.

L'ablation du diencéphale supérieur qui respecte les noyaux préoptiques, n'empêche pas la métamorphose complète de s'effectuer, elle ne la ralentit que de quelques jours (choc opératoire).

De la naissance du têtard à la sortie de ses pattes antérieures, la fonction thyréotrope de la *pars distalis* présente donc une autonomie relativement importante. Durant cette période toutefois, une très légère activation hypothalamique doit se manifester car l'absence des noyaux préoptiques provoque toujours un retard de la morphogenèse. Les variations individuelles enregistrées peuvent être imputables, soit à une autonomie de la *pars distalis* plus ou moins grande selon les animaux, soit aux perturbations métaboliques plus préjudiciables à certains têtards qu'à d'autres. Le taux d'hormone thyréotrope ainsi produite se révèle néanmoins incapable d'assurer la véritable métamorphose, c'est-à-dire l'adaptation du têtard à la vie aérienne. L'activation hypothalamique est alors indispensable pour stimuler fortement la *pars distalis* et entraîner de ce fait la synthèse d'une quantité importante d'hormones thyroïdiennes absolument nécessaires à l'achèvement de la métamorphose. Chez le têtard entier, cette activation se traduit (Ch. II) par l'hypertrophie de l'éminence médiane et l'apparition juste avant le stade G, d'un réseau de capillaires facilitant la pénétration du neurosécrétat au sein de la *pars distalis* de l'hypophyse. Lorsque cette activation fait défaut, la vie larvaire se poursuit au stade E ou F (salamandriforme) jusqu'à la mort des sujets.

Tous les auteurs qui ont interrompu, d'une manière ou d'une autre, chez les Amphibiens larvaires, les relations hypothalamo-hypophysaires, reconnaissent que la morphogenèse des opérés est simplement ralentie jusqu'au «climax» (plus ou moins intensément selon les espèces) et que la métamorphose ne se produit jamais. UYEMATSU - 1940 : morphogenèse bloquée après la sortie des pattes antérieures. CHANG - 1958 : les pattes se développent aussi vite que celles des témoins, mais deux mois après la métamorphose de ces derniers, les membres antérieurs des opérés sont encore recouverts par les téguments. ETKIN et LEHRER - 1958 - 1960, après transplantation d'ébauche hypophysaire : morphogenèse ralentie modérément chez certains opérés, et d'une manière beaucoup plus rigoureuse chez d'autres . ETKIN et SUSSMAN - 1961 : la métamorphose des larves d'*Amblystoma* peut survenir après une simple revascularisation des deux bords de la tige pituitaire sectionnée. GUARDABASSI - 1961 - et VOITKEVICH 1962 : la morphogenèse est inhibée, cette inhibition étant d'autant plus importante que l'opération est plus précoce. HANAOKA - 1967 sur *Rana pipiens* (avec technique d'UYEMATSU) : témoins métamorphosés

FIG. 60

DIENCEPHALOPRIVE OPERE DEPUIS TROIS MOIS.

Stade C, petites pattes (Témoin au stade D). Noter l'importance de l'œdème.

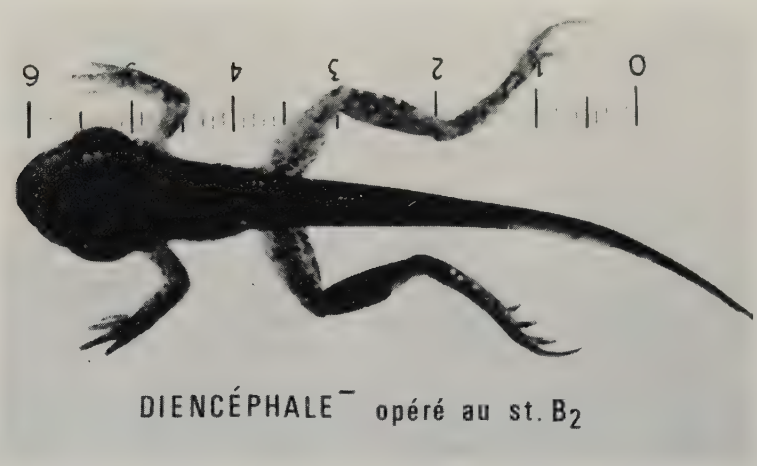


FIG. 61

DIENCEPHALOPRIVE PARVENU AU STADE F TREIZE MOIS APRES L'OPERATION.

Inanitié depuis trois mois. Membres très développés.

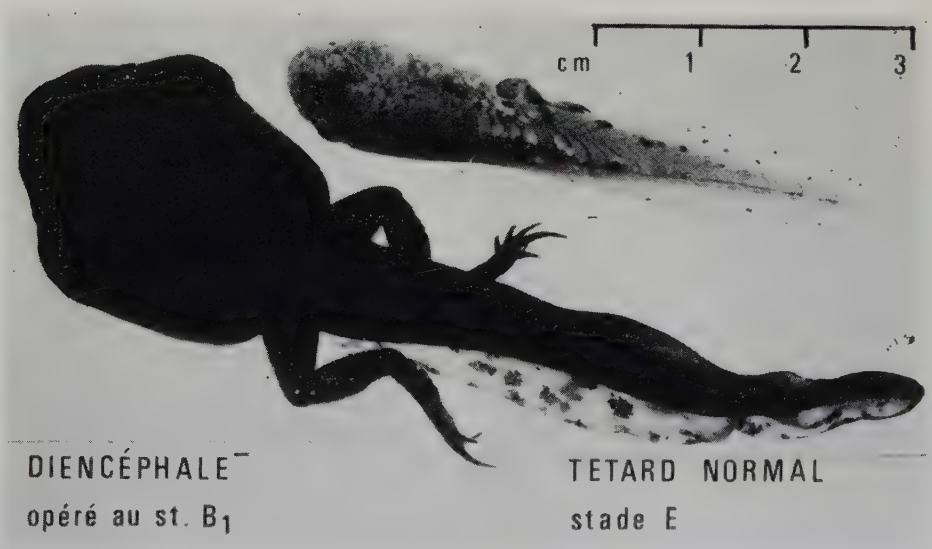


FIG. 62

DIENCEPHALOPRIVE AGE DE DEUX ANS HUIT MOIS

Stade E, pattes postérieures très développées, les pattes antérieures font saillie sous la peau.

en 155 jours, les opérés ne sont alors qu'en fin de prémétamorphose; un an après l'opération la plupart sont au stade E avec pattes postérieures bien développées, quelques uns ont les quatre pattes.

D'une manière générale, chez les Amphibiens larvaires, et principalement les Anoures, la fonction thyréotrope hypophysaire serait donc en grande partie indépendante jusqu'au «climax», et au contraire intimement liée à la production d'un facteur hypothalamique lors de la métamorphose. Ce principe activateur, sécrété au sein des noyaux préoptiques, est très certainement comparable au T.R.F. («Thyrotropic releasing factor») extrait de l'hypothalamus de Mammifères par SCHREIBER *et al.* - 1963 et GUILLEMIN *et al.* - 1963.

III. Diencéphalectomie et croissance.

A) Croissance des opérés.

1°) Têtards nés au printemps.

Lot de têtards au stade B_1 âgés de quelques jours seulement. Taille et poids moyens : 23 mm et 165 mg.

- 20 têtards diencéphalectomisés le 22.5.64 (mortalité post-opératoire : 1).
- 15 témoins.

Les animaux ont été pesés et toisés régulièrement. Résultats Tableau 36 et Courbes 12.

Les témoins se sont métamorphosés à la mi-août, les opérés les plus avancés n'étaient alors qu'au stade D, quelques-uns ont atteint le stade tétrapode un peu moins d'un an après l'opération.

La taille des opérés est toujours restée légèrement inférieure à celle des témoins, leur poids au contraire étant dès le début nettement supérieur. Lorsque les témoins sont entrés dans la période de «climax», les opérés, bien que plus petits, étaient presque deux fois plus lourds. La croissance des diencéphaloprives s'est ensuite poursuivie pendant un an à un taux élevé et très nettement supérieur à celui de têtards hypophysectomisés (comparer par exemple avec Courbes 3); cette croissance excessive est assez voisine de celle présentée par les têtards radiothyroïdectomisés (Courbes 10). Après les dernières mensurations régulières (473ème jour) les survivants sont morts successivement, certains après de longues périodes de jeûne (stade F). Le dernier opéré est mort le 17.10.66 toujours au stade E, soit après deux ans et 5 mois de vie larvaire; n'ayant pas cessé de s'alimenter, cet animal atteignait alors **une taille et un poids records : 90 mm et 11,670 g.**

2°) Têtards nés au mois de septembre.

Lot de têtards pêchés au mois d'octobre 1963. Taille et poids moyens : 34 mm et 410 mg.

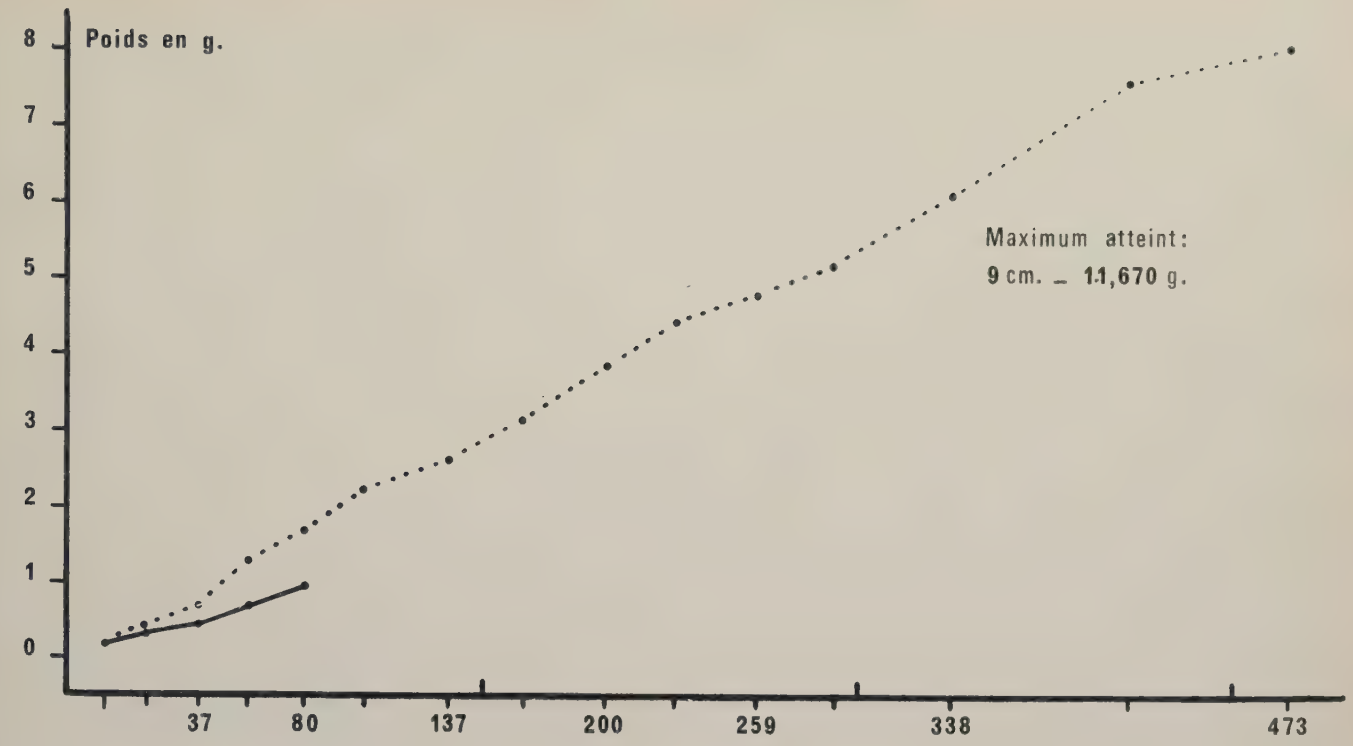
- 20 têtards diencéphalectomisés le 22.10.63 (mortalité post-opératoire : nulle).
- 15 témoins.

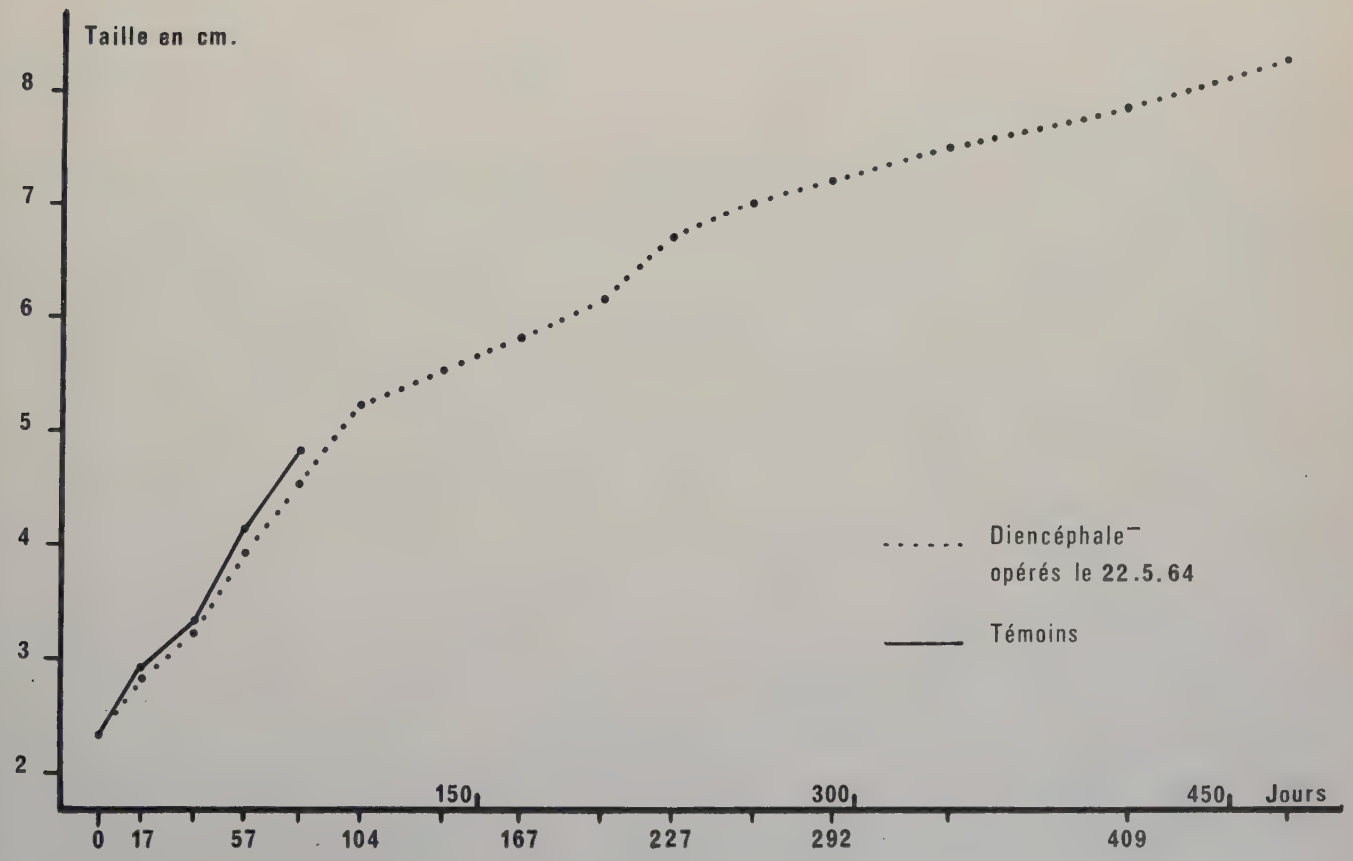
Résultats des mensurations Tableau 37 et Courbes 13.

Les têtards de cette série furent davantage affectés par l'opération que ceux de l'expérience précédente. Durant les 5 premiers mois, la quantité de nourriture ingérée fut inférieure à la normale ,

Date	Nombre jours après opération	15 Témoins B_1		20 Diencéphalectomisés B_1	
		Stade moyen	Taille mm / Poids g moyens	Nombre et Stade des survivants	Taille mm / Poids g moyens
8.6.64	17	B_2	29 - 0,270	17 - B_2, B_1	28 - 0,388
28.6	37	B_3	33 - 0,426	16 - B_3, B_2, B_1	32 - 0,646
18.7	57	D	41 - 0,683	15 - de C à B_1	39 - 1,230
10.8	80	F	48 - 0,895	15 - de D à B_2	45 - 1,675
3.9	104		Tous mét. le 22.8	12 - de D à B_2	52 - 2,228
6.10	137			11 - de E à B_3	55 - 2,589
5.11	167			10 - E, D, C	58 - 3,132
8.12	200			9 - E, D, C	61 - 3,843
4.1.65	227			9 - E, D, C	67 - 4,470
5.2	259			9 - E, D, C	70 - 4,764
10.3	292			9 - E, D	72 - 5,205
25.4	338			8 - F, E, D	75 - 6,175
5.7	409			7 - F, E	81 - 7,657
7.9	473			6 - F, E	83 - 8,126

Tableau 36.

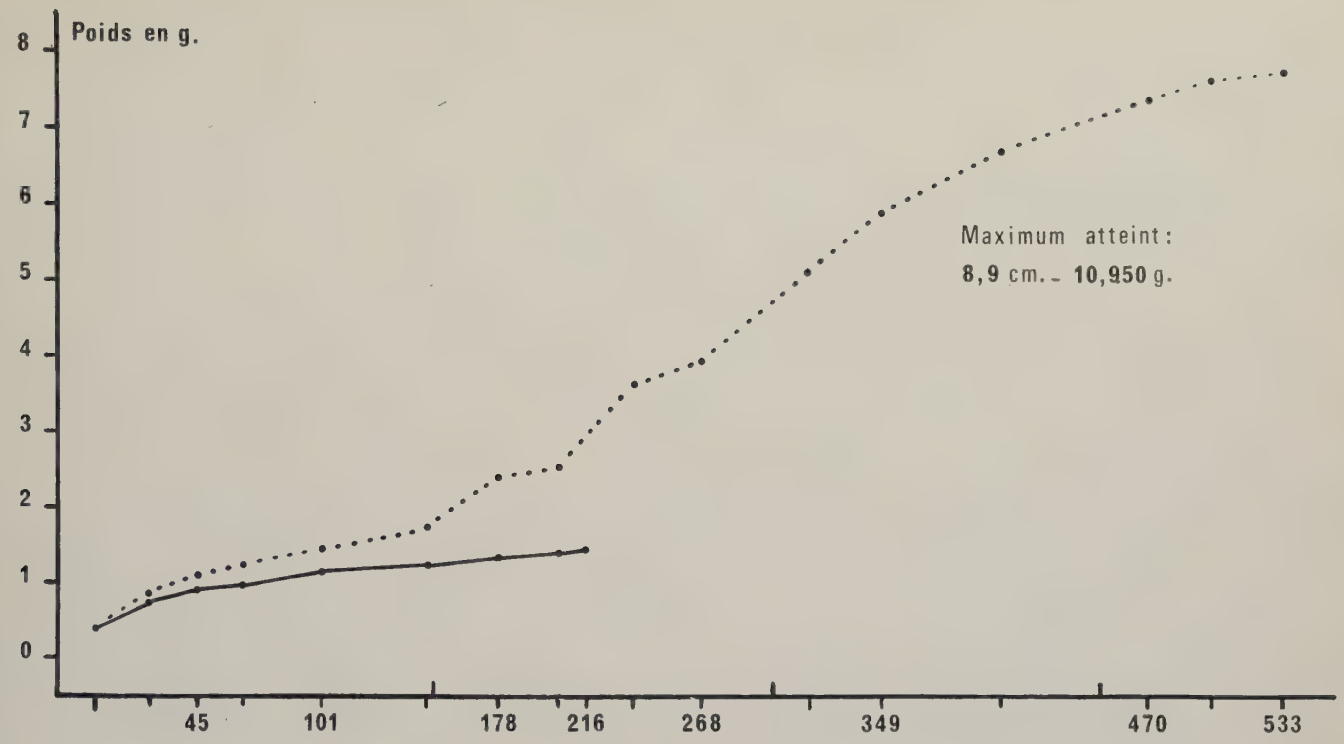

Poids en g.
8
7
6
5
4
3
2
1
0
Maximum atteint:
9 cm. _ 11,670 g.
37
80
137
200
259
338
473

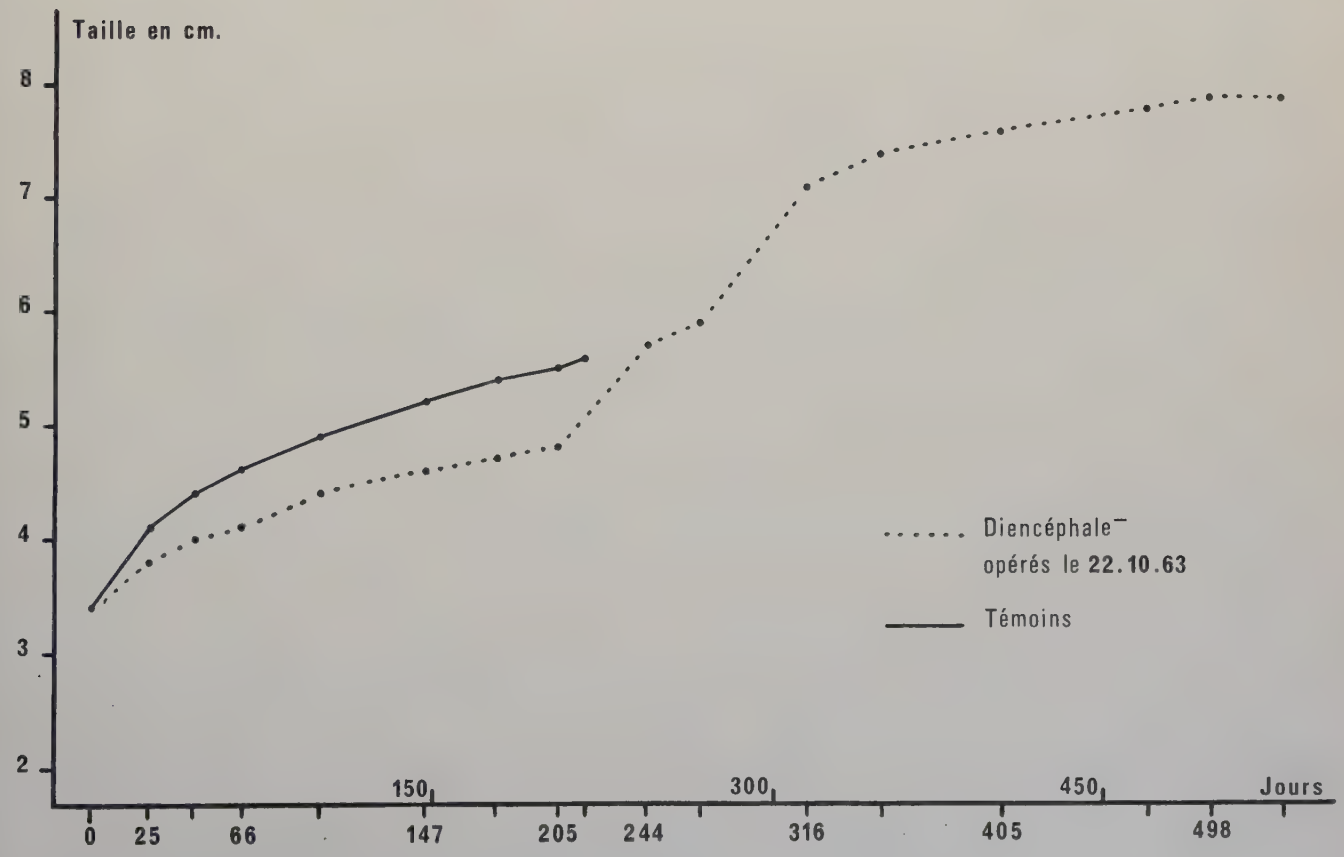

Taille en cm.
8
7
6
5
4
3
2
Diencéphale⁻
opérés le 22.5.64
Témoins
150
300
450
Jours
0
17
57
104
167
227
292
409

Courbes 12

Date	Nombre jours après opération	15 Témoins B_1		20 Diencéphalectomisés B_1	
		Stade moyen	Taille mm Poids g moyens	Nombre et Stade des survivants	Taille mm Poids g moyens
16.11.63	25	B_2	41 - 0,750	18 - B_2, B_1	38 - 0,811
6.12	45	B_3	44 - 0,861	17 - B_3, B_2, B_1	40 - 1,113
27.12	66	B_3	46 - 0,922	15 - B_3, B_2, B_1	41 - 1,241
31.1.64	101	B_3	49 - 1,170	14 - B_3, B_2, B_1	44 - 1,465
18.3	147	C	52 - 1,287	13 - de C à B_1	46 - 1,735
18.4	178	D	54 - 1,372	13 - de D à B_1	47 - 2,429
15.5	205	E	55 - 1,397	13 - de E à B_2	48 - 2,545
26.5	216	F	56 - 1,458		
23.6	244		Tous mét. le 12 - 6	11 - E, D, C	57 - 3,650
17.7	268			10 - E, D, C	59 - 3,956
3.9	316			9 - F, E, D	71 - 5,177
6.10	349			8 - F, E, D	74 - 5,981
1.12	405			7 - E, D	76 - 6,776
4.2.65	470			5 - E	77 - 7,446
4.3	498			5 - E	79 - 7,688
8.4	533			5 - F, E	79 - 7,780

Tableau 37.


Poids en g.
8
7
6
5
4
3
2
1
0
Maximum atteint :
8,9 cm. - 10,950 g.
45
101
178
216
268
349
470
533


Taille en cm.
8
7
6
5
4
3
2
Diencéphale⁻
opérés le 22.10.63
Témoins
150
300
450
Jours
0
25
66
147
205
244
316
405
498

Courbes 13

aussi la croissance linéaire fut-elle très nettement ralentie par rapport à celle des témoins. Malgré ceci la croissance pondérale s'est maintenue dès l'opération à un niveau supérieur à celui des têtards entiers. Lorsque les témoins ont atteint le stade F en mai 1964, les diencéphaloprives mesuraient 8 mm de moins mais étaient plus lourds d'1 g environ. Puis l'alimentation redevenant progressivement normale, la taille et le poids des opérés augmentaient très rapidement pour atteindre dans un laps de temps comparable, des valeurs voisines de celles enregistrées pour les opérés de printemps. Un des survivants, 2 ans et 8 mois après l'opération mesurait 89 mm et pesait 10,950 g. (Fig. 62). Le dernier opéré est mort le 26.1.67 au stade F, âgé de 3 ans et 3 mois (longévité très exceptionnelle pour un diencéphaloprive).

La simple observation des diencéphaloprives suffit à expliquer l'importance de leur croissance pondérale, au moins durant les 5 ou 6 premiers mois post-opératoires. En effet, ces animaux présentent durant cette période un oedème très important et leur poids élevé est certainement dû à l'hydratation excessive de leur organisme. A partir du 6ème mois, l'oedème disparait progressivement. La teneur en eau des tissus redevient-elle alors proche de la normale ?

B) Mesure du taux d'hydratation par dessication.

Des têtards naissants ont été diencéphalectomisés ou hypophysectomisés. Opérés et témoins ont été sacrifiés à différentes dates, pesés, desséchés 24 heures en étuve, puis pesés à nouveau. Deux animaux d'une même catégorie ont été utilisés chaque fois.

Têtards nés dans la nuit du 19 au 20.6.65. Taille et poids moyens : 16 mm et 68 mg, Stade B_1

- 45 têtards diencéphalectomisés le 20.6.
- 35 animaux hypophysectomisés le 20.6. pour comparaison après métamorphose des témoins.
- 25 témoins.

Résultats : Tableau 38 et Courbes 14. Dans le tableau 38 nous avons indiqué les poids frais, les poids après dessication et l'hydratation (en °/o par rapport au poids initial) des différents animaux sacrifiés (Pour chaque case du tableau : moyenne de 2 têtards). Sur les courbes 14 les stades des témoins et diencéphaloprives ont été mentionnés, les hypophyséoprives restant bloqués au stade B_1

Les témoins se sont métamorphosés durant la première quinzaine de septembre. Chez eux la teneur en eau de l'organisme augmente progressivement pendant une vingtaine de jours atteignant le pourcentage maximum de 94 °/o, puis décroit lentement jusqu'au «climax», l'hydratation étant alors voisine de 86 °/o du poids total.

Chez les hypophyséoprives le métabolisme de l'eau ne semble pas perturbé. Le taux d'hydratation est comparable à celui des témoins, il subit les mêmes variations, et la vie larvaire se prolongeant, il diminue graduellement pour atteindre 83 °/o chez les animaux sacrifiés 1 an 1/2 après l'opération (538ème jour).

L'ablation du diencéphale provoque une rétention d'eau déjà sensible 2 jours après l'opération, et beaucoup plus importante à partir du 10ème jour. Chez les 2 opérés desséchés le 19 ème jour, l'eau représentait presque 99 °/o du poids total. Pendant les 5 premiers mois l'hydratation des dien-

céphaloprives est restée toujours très supérieure à celle des témoins et des hypophyséoprives, oscillant entre 97 et 98 %. Après le 5ème mois, elle diminue progressivement en restant néanmoins plus élevée que celle des témoins en métamorphose et des hypophyséoprives de même âge. Malgré un poids total toujours supérieur à celui des témoins ou des hypophyséoprives, la croissance en poids sec des têtards privés de diencéphale est restée extrêmement faible jusqu'au 152ème jour, avec de longues périodes de stagnation, principalement durant les 2 premiers mois au cours desquels les opérés se nourrissent relativement peu. Au-delà du 5ème mois, le taux d'hydratation diminuant et la croissance globale augmentant considérablement, le poids sec des diencéphaloprives devient supérieur à celui des témoins à la métamorphose et à celui des hypophyséoprives. A partir de cette époque seulement, la croissance des diencéphaloprives devient vraiment supérieure à la normale.

C) *Conclusions.*

La diencéphalectomie provoque chez les têtards d'*Alytes*, parallèlement à une inhibition de la morphogenèse, des troubles métaboliques graves (surtout pendant les premiers mois) qui empêchent ces animaux d'avoir une croissance au moins égale à la normale. Ces troubles sont plus ou moins marqués et plus ou moins durables selon les séries d'opérés. Pendant la vie larvaire des témoins, bien que le poids des diencéphaloprives soit élevé (oedème) la véritable croissance est inférieure à la normale. Après quelques mois (de 3 à 6), les animaux semblent avoir surmonté les perturbations entraînées par l'opération, ils se nourrissent davantage et sont moins hydratés. Leur croissance devient alors très forte et s'apparente à un degré moindre à celle des radiothyroïdectomisés. Comme pour ces derniers, la taille maximum, que seuls les plus âgés peuvent atteindre, est voisine de 9 cm.

D'une manière générale, les diencéphaloprives des autres espèces n'ont pas une croissance supérieure à la normale tant que les témoins sont larvaires (tout au plus elle peut être égale) : CHANG - 1958, GUARDABASSI - 1961, HANAOKA - 1967. Les opérés de VOITKEVICH - 1962 - deviennent en 15 jours nettement plus grands que leurs témoins mais ces résultats ne sauraient être comparés aux précédents car la diencéphalectomie est pratiquée juste avant le «climax», précisément lorsque la croissance des témoins devient beaucoup plus faible. Lorsque le primordium de l'hypothalamus est enlevé chez la neurula, le métabolisme du têtard est moins perturbé; en particulier il n'y a pas d'oedème apparent. Ceci peut expliquer le fait que les opérés d'HANAOKA *(Rana pipiens)* aient eu une croissance presque égale à celle des témoins. Lorsque ces derniers atteignaient le «climax» (6,5 cm), les diencéphaloprives les dépassaient légèrement, la différence étant de 4 mm. Puis les opérés continuant à grandir cet auteur obtenait en 1 an des géants de 10,5 cm.

ETKIN et LEHRER obtenaient au contraire, en transplantant le primordium de l'hypophyse dans le bourgeon caudal d'embryons de *Rana pipiens*, des larves nettement plus grandes que les témoins de même âge. L'incompatibilité de ces résultats avec les nôtres n'est qu'apparente. En effet, en enlevant le diencéphale ou en déplaçant l'hypophyse on atteint le même but : l'interruption des relations hypothalamo-hypophysaires. Toutefois par la seconde méthode on ne prive pas l'animal de son hypothalamus, ce qui n'entraîne pas de troubles secondaires susceptibles de perturber la croissance (comme chez nos opérés au cours des premiers mois).

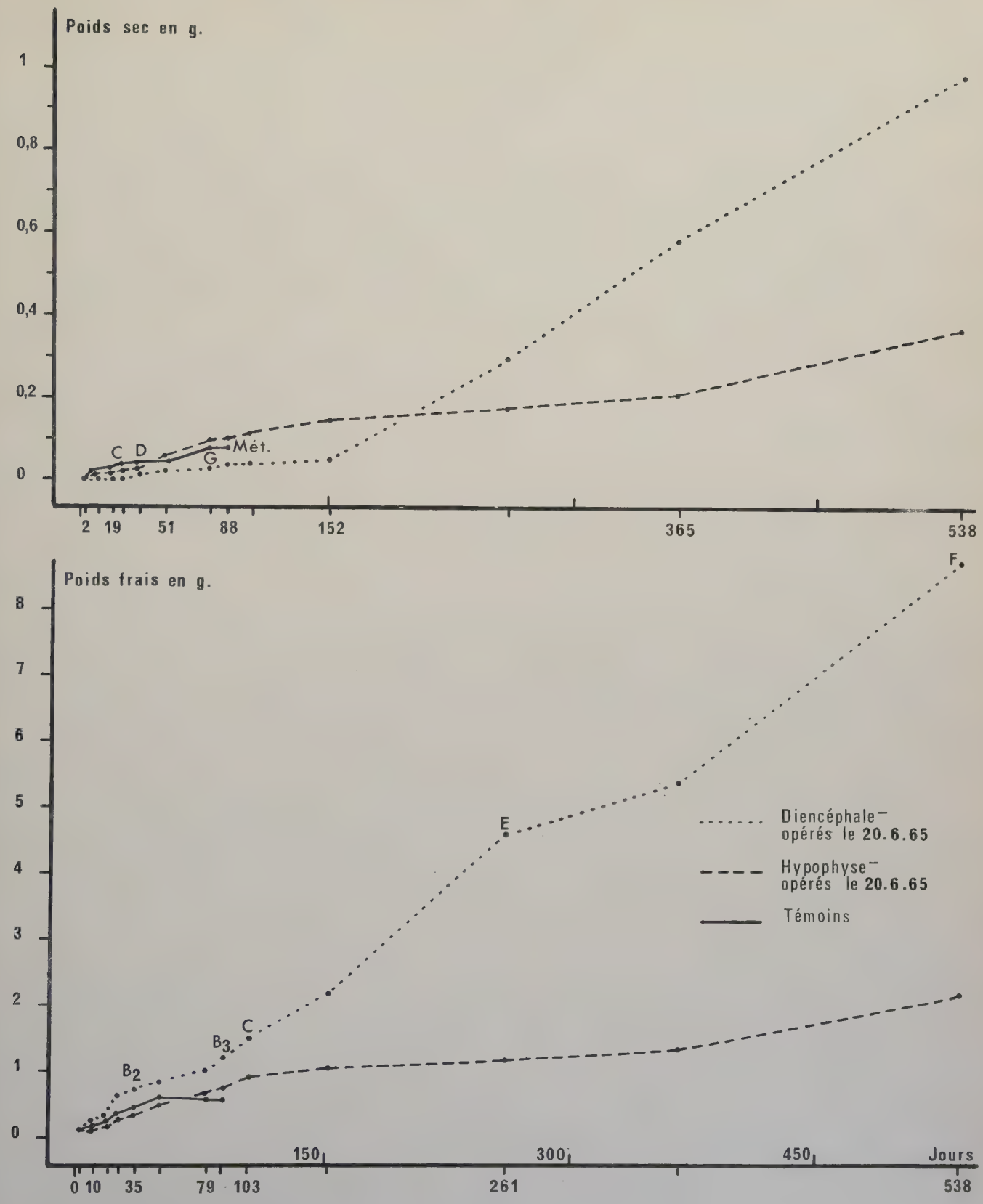
IV. Le retentissement de la diencéphalectomie sur l'hypophyse.

A) *Variations morphologiques.*

L'extirpation de l'hypothalamus entraîne à plus ou moins brève échéance, des modifications importantes de la topographie hypophysaire. Quelques jours après l'opération, la *pars nervosa* subit une forte régression qui provoque sa complète disparition au bout de 2 à 3 semaines. Parmi les très nombreux diencéphaloprives que nous avons fixés et coupés, nous n'avons jamais observé au-delà de cette

Nombre jours après opération	25 Témoins			35 Hypophysectomisés (opérés le 20.6.65)			45 Diencéphalectomisés (opérés le 20.6.65)		
	Poids Frais mg	Poids Sec mg	% eau	Poids Frais mg	Poids Sec mg	% eau	Poids Frais mg	Poids Sec mg	% eau
2	72	8	88,8	70	7,5	89,3	65	6	90,7
10	130,5	8	93,8	113	7	93,8	136,5	4	97,0
19	239	15,5	93,5	179	10	94,4	270	3	98,8
26	339	29	91,4	300,5	27	90,8	596	20,5	96,6
35	420,5	38,5	90,8	320	29	90,9	623	16,5	97,3
51	577	53,5	90,7	480	57,5	88,0	716,5	18,5	97,4
79	580,5	81,5	85,9	726,5	97,5	86,5	962	24,5	97,4
88	584	80	86,3	816	106	87,0	1173,5	33	97,2
103				902	117,5	86,9	1480	32	97,8
152				1032	146	85,8	2166,5	59	97,3
261				1186,5	178	84,9	4555	307,5	93,2
365				1375	213,5	84,4	5437,5	592,5	89,1
538				2183,5	371,5	82,9	8769	998	88,6

Tableau 38.


Poids sec en g.
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
C
D
Mét.
G
2
19
51
88
152
365
538
Poids frais en g.
8
7
6
5
4
3
2
1
0
F
E
C
B3
B2
Diencéphale⁻ opérés le 20.6.65
Hypophyse⁻ opérés le 20.6.65
Témoins
150
300
450
Jours
0
10
35
79
103
261
538

Courbes 14

période la moindre trace de lobe nerveux. Il n'y a pas, comme chez certains hypophyséoprives, de régénération secondaire avec formation de pseudo-«lobe nerveux». L'éminence médiane s'atrophie de la même manière, dans la plupart des cas elle est réduite à une fine membrane endothéliale comparable à celle qui relie, chez le têtard entier, la *pars nervosa* au plancher de l'encéphale. Cette fine membrane, à laquelle demeurent accolés lobe antérieur et lobe intermédiaire, délimite un vestige, parfois assez vaste, de l'ancienne cavité infundibulaire.

La morphologie de la *pars anterior* et de la *pars intermedia* ne subit pas de grands changements pendant les deux mois qui suivent l'opération. Ces deux lobes augmentent de taille, mais leur forme ne varie guère. Après le deuxième mois au contraire un aplatissement très net de l'hypophyse se manifeste, *pars distalis* et *pars intermedia* prennent un aspect rubané caractéristique qui persiste jusqu'à la mort des opérés. Lobe antérieur et lobe intermédiaire restent toujours disposés l'un derrière l'autre, dans le même plan horizontal, sans que jamais ne se produise le mouvement de rotation de la *pars intermedia*, mouvement que l'on observe habituellement chez un têtard entier lors du «climax».

Une série de têtards diencéphalectomisés en octobre 1965, fixés et coupés pour une étude de la thyroïde, nous a permis de mesurer après dessin et planimétrie, les volumes respectifs des différents lobes hypophysaires. Résultats : Tableau 39. Les mesures n'ont été effectuées, à chaque fixation, que pour

Nombre jours après opération	Volume en mm3 *pars distalis*		Volume en mm3 *pars intermedia*		Volume en mm3 *pars nervosa*		Volume total en mm3 de l'Hypophyse	
	Témoins	Dien.	Témoins	Dien.	Témoins	Dien.	Témoins	Dien.
0	0,0009		0,0004		0,0002		0,0015	
24	0,0014	0,0038	0,0006	0,0030	0,0004	0,001	0,0024	0,0069
41	0,0027	0,0039	0,0010	0,0038	0,0012	-	0,0049	0,0077
73	0,0032	0,0042	0,0011	0,0045	0,0022	-	0,0065	0,0087
105	0,0043	0,0046	0,0013	0,0061	0,0014	-	0,0070	0,0107
122	0,0051	0,0055	0,0012	0,0052	0,0016	-	0,0079	0,0107
138	0,0049	0,0052	0,0013	0,0073	0,0014	-	0,0076	0,0125
160	0,0063	0,0127	0,0017	0,0110	0,0020	-	0,0100	0,0237
189	0,0067	0,0145	0,0015	0,0117	0,0025	-	0,0107	0,0262
213	0,0066		0,0024		0,0025		0,0115	
222	0,0070	0,0128	0,0019	0,0131	0,0028	-	0,0117	0,0259
285		0,0152		0,0204		-		0,0356
2 ans 8 mois		0,0316		0,1034		-		0,1350

Tableau 39.

un seul témoin et un seul opéré.

La *pars nervosa* des diencéphaloprives, très atrophiée le 24ème jour post-opératoire, fait par la suite totalement défaut. En dépit de l'absence de lobe nerveux, l'hypophyse des opérés est, à âge égal, toujours plus volumineuse que celle des témoins. Cet accroissement volumétrique résulte principalement de l'hypertrophie très marquée du lobe intermédiaire. A la métamorphose des témoins, le volume de ce lobe peut atteindre 6 à 7 fois la valeur normale. Chez un opéré de 2 ans et 8 mois (stade E), il acquiert des proportions considérables; il est environ 50 fois plus gros que celui d'un têtard entier de stade F ou G. Le lobe antérieur de l'hypophyse présente lui aussi un volume supérieur à la normale. A peine sensible durant les 5 premiers mois, la différence devient surtout importante à partir du 160ème jour, la *pars distalis* des diencéphaloprives atteignant alors deux fois le volume de celle des témoins. Cet accroissement de taille se poursuit lentement; chez l'animal fixé à 2 ans et 8 mois, le lobe antérieur est 4 fois plus volumineux que chez un témoin en métamorphose. L'hypertrophie n'est jamais aussi considérable que celle concernant le lobe intermédiaire.

B) Variations cytologiques

20 têtards de stade B_2 ont été diencéphalectomisés le 26.9.67. Ces animaux ont été fixés à diverses reprises et leur hypophyse colorée par le Cleveland-Wolfe et le Bleu Alcian pH 0,2 PAS orange G. (Nous avons également fixé et coloré un opéré âgé de 2 ans).

A l'observation des différentes préparations ainsi obtenues, on est frappé par deux traits essentiels.

- 1°) A l'exception du massif des acidophiles A, la coloration générale de la *pars distalis* est terne, et contraste avec les couleurs très vives caractérisant une hypophyse normale.

- 2°) Le lobe antérieur des diencéphaloprives ne présente pas d'évolution cytologique. Aucune des modifications importantes jalonnant les étapes du développement larvaire du têtard entier ne se produit chez ces opérés (prolifération des basophiles A, transformation des acidophiles A avec disparition des cordons, etc...).

A partir du 5ème mois post-opératoire on relève au sein de la *pars distalis* la présence de méats souvent très importants (comme chez les têtards thiouracilés), méats qui contribuent partiellement à l'augmentation de volume de la glande.

Les cellules acidophiles qui sont déjà bien développées à la naissance des têtards, restent, chez les diencéphaloprives, nombreuses et relativement bien différenciées. Les acidophiles A demeurent très colorables et leur disposition particulière en 3 cordons concentriques persiste, même lorsque la *pars distalis* adopte une forme étirée. (Fig. 63). Ces cellules constituent la seule catégorie dont l'activité ne semble pas perturbée par l'opération. Toutefois elles ne présentent jamais les variations de forme et les migrations caractéristiques observées chez les témoins lors du «climax». Les acidophiles B et C sont visibles dans la *pars distalis* des opérés mais elles n'atteignent jamais leur plein épanouissement comme dans une hypophyse normale lors de la prométamorphose. Le nombre total des acidophiles est élevé, cependant il ne semble pas supérieur à la normale. En ce qui concerne l'activité apparente de ces cellules, seule celle des acidophiles A est importante, mais aucun signe d'hyperactivité ne peut être décelé.

Les basophiles A, ou cellules thyréostimulantes, ne subissent pas de dégénérescence très marquée. Néanmoins, l'absence de stimulation hypothalamique empêche leur évolution normale c'est-à-dire

l'augmentation progressive de leur nombre et de leur activité. Elles ne présentent bien entendu jamais ni la prolifération intense ni l'hypertrophie qui se produisent normalement chez les témoins lors du «climax». Les basophiles A restent de petite taille, leurs granulations intracytoplasmiques sont clairsemées, et leur teinte relativement pâle après coloration. La *pars distalis* des différents diencéphaloprives s'apparente au point de vue thyréotrope à celle des têtards normaux de stade B_2 ou B_3 avec des basophiles A encore peu nombreuses et d'une activité moyenne. Cet état persiste même chez les vieux opérés.

Les basophiles B, qui chez les têtards entiers apparaissent au stade D, n'ont pu être mises en évidence dans la *pars distalis* des diencéphaloprives.

En dehors des types cellulaires caractéristiques, le lobe antérieur de l'hypophyse renferme une quantité importante de cellules plus ou moins neutres, difficilement identifiables, grisâtres, peu colorées. Ces cellules qui sont peut-être des cellules primitives non encore différenciées contribuent d'une part à donner un aspect terne à cette hypophyse, et d'autre part, à augmenter le volume global de la *pars distalis* (associées à la présence de méats).

En résumé, le lobe antérieur de l'hypophyse des têtards diencéphalectomisés, en dépit d'un volume plus important, ne renferme pas, bien au contraire, une quantité de cellules actives supérieure à la normale. La catégorie cellulaire la moins affectée par l'opération est celle des acidophiles A, ces cellules restent nombreuses, bien organisées et très colorables.

Les têtards diencéphalectomisés présentant après quelques mois une hypercroissance, il est logique de penser que les cellules acidophiles A, les seules à conserver une activité normale, ont un rôle somatotrope (même si certaines d'entre elles sécrètent ACTH comme nous l'avons suggéré Ch. II).

Les résultats que nous avons obtenus concordent assez bien avec les traits essentiels qui se dégagent des autres travaux. D'une manière générale, plus l'interruption des relations hypothalamo-hypophysaires est précoce et plus la différenciation et le développement des cellules de la *pars distalis* sont perturbés. Si l'on enlève le primordium de l'hypothalamus chez l'embryon, ou bien si l'on transplante l'ébauche hypophysaire, ou encore si l'on empêche l'établissement de la communication entre la neuro et l'adéno-hypophyse (traitement d'embryons par une solution sucrée), toutes les catégories cellulaires sont affectées. Les basophiles sont rares ou inexistantes, la différenciation des acidophiles pouvant même dans certains cas être inhibée, (VOITKEVICH - 1963, PASTEELS - 1957-60, DRISCOLL et EAKIN - 1955, MAZZI et GUARDABASSI - 1957).

Des opérations plus tardives ont une action beaucoup moins sensible sur la *pars distalis* car elles interviennent alors que la différenciation de certains types cellulaires est achevée. Chez le têtard de Xénope (GUARDABASSI - 1961) après ablation du diencéphale, acidophiles et basophiles restent bien différenciées, leur activité apparente ne semble guère modifiée. Dans les expériences de VOITKEVICH - 1962, les diencéphalectomies sont très tardives, mais l'auteur ne donne aucune précision sur les modifications hypophysaires de ses opérés.

Chez le têtard d'*Alytes* l'autonomie de la *pars distalis* vis à vis de l'hypothalamus semble importante en ce qui concerne la plus grande partie des acidophiles et leur fonction somatotrope probable. Quant aux basophiles thyréotropes, cette autonomie existe sûrement, mais elle est fonctionnellement limitée. En effet ces thyréotropes sont capables d'assurer plus ou moins rapidement la morphogenèse des opérés du stade B_1 au stade E ou F, mais leur multiplication, normalement nécessaire à l'achèvement de la métamorphose, ne se produit pas.

V. Le retentissement de la diencéphalectomie sur la thyroïde.

Chez les diencéphaloprives, nous avons réalisé, d'une part une étude histologique de la thyroïde, d'autre part une analyse du métabolisme thyroïdien à l'aide d'iode radioactif.

A) Etude histologique

Deux séries d'opérations, l'une portant sur des têtards nés au début de l'automne, l'autre sur des animaux de printemps. Dans la deuxième série, certains opérés ont été traités par le thiouracile.

1°) Diencéphaloprives opérés début octobre.

Lot de têtards nés dans la nuit du 5 au 6 octobre 1965. Stade B_1. Taille et poids moyens : 18 mm - 86 mg. Certains de ces animaux ont été hypophysectomisés; l'histologie de leur thyroïde a déjà été décrite : Ch. III - 1ère partie - V, Tableau 17. 35 têtards ont été diencéphalectomisés le 6 octobre. Mortalité post-opératoire : 2.

Ces opérés ont été fixés deux par deux à diverses reprises, le volume de leur thyroïde obtenu après dessin et planimétrie. Pour chaque thyroïde, dans la coupe la plus grande, nous avons noté le nombre de follicules, et pour l'ensemble de ces derniers les hauteurs épithéliales et les diamètres moyens. Résultats : Tableau 40 et Courbes 15 avec report des valeurs numériques déjà obtenues pour les témoins. Un vieil opéré de 2 ans et 8 mois (St. E) a également été fixé et étudié dans les mêmes conditions.

La morphogenèse des diencéphaloprives est inhibée. Les opérés fixés avant le 138ème jour, bien que plus lourds, sont de taille inférieure à celle des témoins. Les autres atteignent ensuite un poids très élevé et une taille légèrement supérieure à la normale. Cependant il s'agit ici de valeurs individuelles, ce qui n'implique nullement que l'ensemble des opérés ait une croissance exagérée avant que ne se métamorphosent les témoins. Certains diencéphaloprives surmontent leurs troubles métaboliques plus précocement que les autres, la quantité de nourriture ingérée devenant alors beaucoup plus importante. Les animaux fixés appartenaient à cette catégorie.

Le volume thyroïdien des têtards privés de diencéphale reste inférieur durant les 5 premiers mois à celui relevé chez les animaux entiers. Au-delà de cette période, les opérés devenant beaucoup plus grands, le volume de leur thyroïde augmente et semble lié à la croissance générale. Dans quelques cas leur thyroïde est beaucoup plus volumineuse que chez les témoins, mais ceci ne semble pas être une règle générale car on peut également observer des thyroïdes plus petites chez des diencéphaloprives plus grands que la normale. (189ème et 222ème jours). Chez l'opéré âgé de 2 ans et 8 mois, qui a atteint 9 cm, le volume thyroïdien était 4 fois plus élevé que chez les témoins en métamorphose.

L'accroissement de taille de la thyroïde qui est lent durant les premiers mois, est dû à l'augmentation du nombre des follicules et à celle de leur diamètre moyen. (Exceptionnellement nous avons pu observer chez un opéré la présence de grosses lacunes entre les follicules). Les mitoses sont fréquemment visibles. La colloïde est assez abondante, elle occupe toute la vésicule, les vacuoles de résorption sont peu nombreuses. Toutefois les épithéliums folliculaires sont beaucoup plus plats que dans les thyroïdes normales, qui, en cette période hivernale, n'ont cependant pas une grande activité. La hauteur moyenne des cellules ne dépasse guère 8,2 μ chez les diencéphaloprives alors que chez les témoins elle oscille entre 10 μ et 12 μ. Les thyroïdes des têtards privés de diencéphale conservent pendant 5 ou 6 mois l'aspect histologique des thyroïdes de jeunes témoins de stade B_1 ou B_2, et ce en dépit d'un volume global souvent très important.

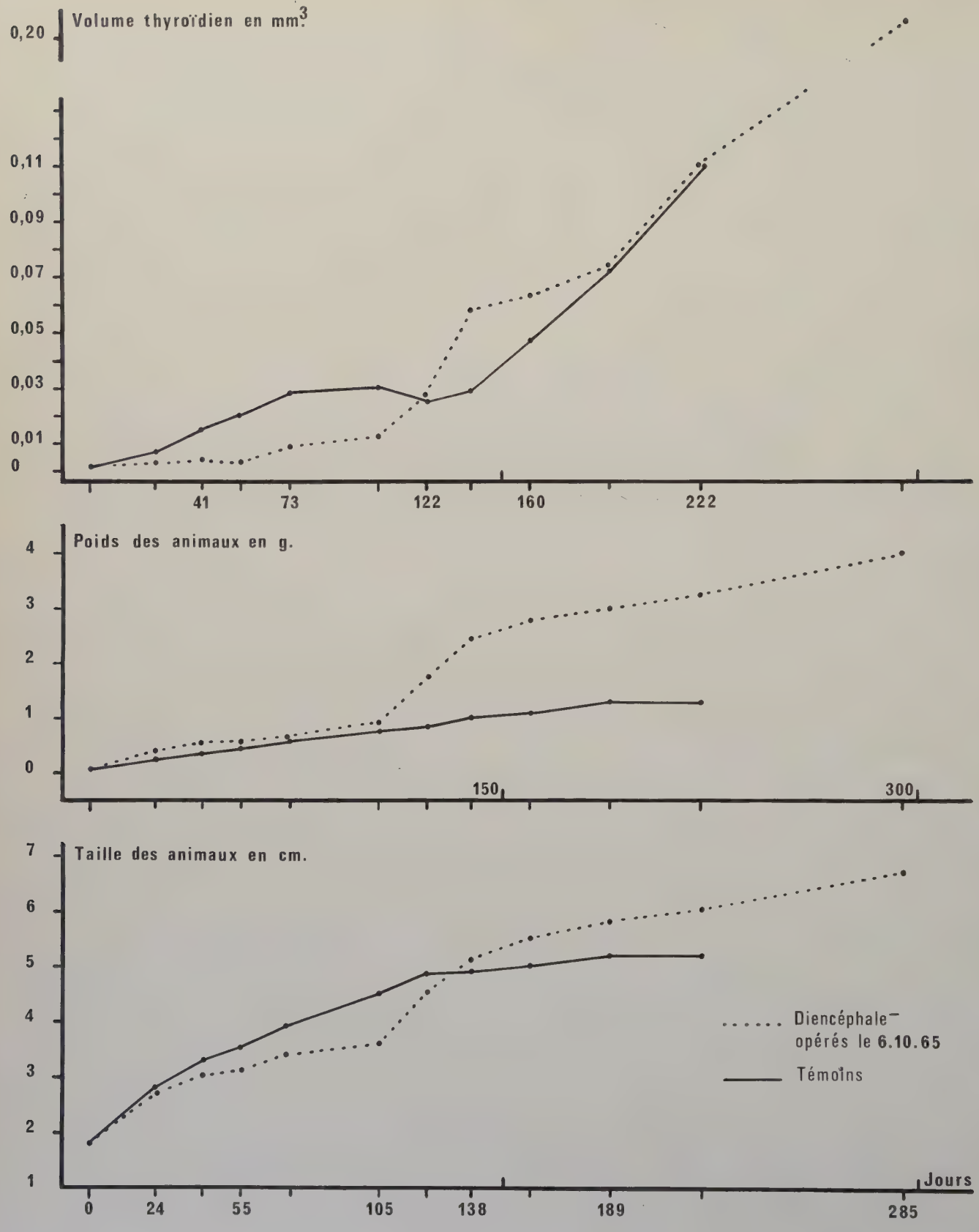
Date de fixation	Nbre jours après opér.	35 DIENCEPHALOPRIVES B_1						30 TEMOINS B_1					
		Taille en mm	Poids en mg	Stade	Vol. thyr. en mm^3	Nbre de follic.	Diamètre follic. Hauteur épith. en μ	Taille en mm	Poids en mg	Stade	Vol. thyr. en mm^3	Nbre de follic.	Diamètre follic. Hauteur épith. en μ
6.10. 1965	0							18	80	B_1	0,001	5	26,75 ± 2,04* 6,21 ± 0,42
								18	87		0,001	5	28,04 ± 1,77 6,03 ± 0,53
30.10.	24	28	360	B_1	0,003	10	28,86 ± 1,75 7,93 ± 0,21	28	251	B_1	0,007	7	44,26 ± 2,56 7,75 ± 0,55
		30	405		0,003	6	32,47 ± 1,58 7,74 ± 0,23	29	286		0,007	9	42,66 ± 2,31 7,18 ± 0,40
16.11.	41	30	436	B_1	0,003	14	25,85 ± 1,69 7,68 ± 0,24	33	372	B_2	0,015	15	46,07 ± 1,98 10,24 ± 0,38
		31	590		0,005	14	30,26 ± 1,82 7,89 ± 0,25	33	394		0,014	16	44,88 ± 2,19 11,20 ± 0,31
30.11.	55	30	510	B_1	0,003	9	29,12 ± 1,87 8,15 ± 0,20	35	416	B_2	0,018	14	45,37 ± 2,75 10,84 ± 0,42
		32	548		0,004	11	30,07 ± 1,90 8,03 ± 0,23	35	460		0,022	16	48,95 ± 3,10 11,26 ± 0,40
18.12.	73	33	461	B_1	0,008	13	38,80 ± 2,96 8,36 ± 0,35	38	565	B_3	0,025	18	49,01 ± 2,24 10,92 ± 0,32
		35	661	B_2	0,009	15	36,24 ± 2,74 8,15 ± 0,29	40	620		0,032	16	53,26 ± 2,43 11,94 ± 0,36
19.1. 1966	105	36	885	B_2	0,010	16	34,84 ± 2,46 8,07 ± 0,21	45	750	B_3	0,033	12	58,33 ± 3,32 11,69 ± 0,29
		36	900		0,016	19	37,45 ± 2,95 7,96 ± 0,20	45	775		0,029	18	50,46 ± 3,15 11,03 ± 0,31
5.2.	122	44	1472	B_2	0,024	27	36,78 ± 3,07 8,19 ± 0,25	48	805	B_3	0,020	15	46,27 ± 2,88 10,88 ± 0,38
		47	2085	B_3	0,031	25	41,40 ± 3,64 8,27 ± 0,22	49	932		0,030	21	48,55 ± 3,09 11,10 ± 0,40
21.2.	138	50	2230	B_2	0,050	32	50,50 ± 4,42 7,93 ± 0,19	49	1006	C	0,023	18	36,91 ± 2,97 10,47 ± 0,35
		52	2605	B_3	0,067	35	58,22 ± 4,85 8,06 ± 0,24	49	1040		0,034	19	51,23 ± 3,46 10,72 ± 0,35
15.3.	160	55	2797	B_3	0,066	33	55,08 ± 4,72 8,11 ± 0,20	50	1100	C	0,041	18	53,06 ± 3,36 12,50 ± 0,41
		55	2838		0,062	37	50,26 ± 4,29 8,36 ± 0,29	51	1065		0,052	20	53,15 ± 4,01 12,18 ± 0,44

- TABLEAU 40 -

Date de fixation	Nbre jours après opér.	35 DIENCEPHALOPRIVES B_1						30 TEMOINS B_1					
		Taille en mm	Poids en mg	Stade	Vol. thyr. en mm^3	Nbre de follic.	Diamètre follic. Hauteur épith. en μ	Taille en mm	Poids en mg	Stade	Vol. thyr. en mm^3	Nbre de follic.	Diamètre follic. Hauteur épith. en μ
13.4.	189	57	3007	B_3	0,064	22	81,30 ± 7,77 8,40 ± 0,32	52	1290	D	0,065	31	46,70 ± 4,24 13,75 ± 0,39
		59	2955	C	0,085	26	86,28 ± 8,01 8,97 ± 0,35	52	1315		0,079	32	54,10 ± 5,10 13,69 ± 0,48
15.5.	222	59	3149	C	0,089	24	90,10 ± 7,53 8,72 ± 0,30	51	1229	F	0,102	30	62,19 ± 5,14 13,85 ± 0,38
		62	3346	E	0,132	32	98,16 ± 8,10 8,83 ± 0,26	53	1402		0,117	33	59,00 ± 5,42 14,24 ± 0,35
18.7.	285	66	3874	D	0,126	29	95,26 ± 7,92 8,39 ± 0,24						
		69	4280	E	0,284	45	112,35 ± 10,66 8,90 ± 0,25						
Diencéphalo-prive âgé de 2 ans et 8 mois		90	7060	E	0,441	88	76,31 ± 6,71 6,66 ± 0,19						

* Erreur-type de la moyenne

- TABLEAU 40 - (fin)


Volume thyroïdien en mm3
0,20
0,11
0,09
0,07
0,05
0,03
0,01
0
41
73
122
160
222
Poids des animaux en g.
4
3
2
1
0
150
300
Taille des animaux en cm.
7
6
5
4
3
2
1
0
24
55
105
138
189
285
Jours
Diencéphale⁻ opérés le 6.10.65
Témoins

Courbes 15

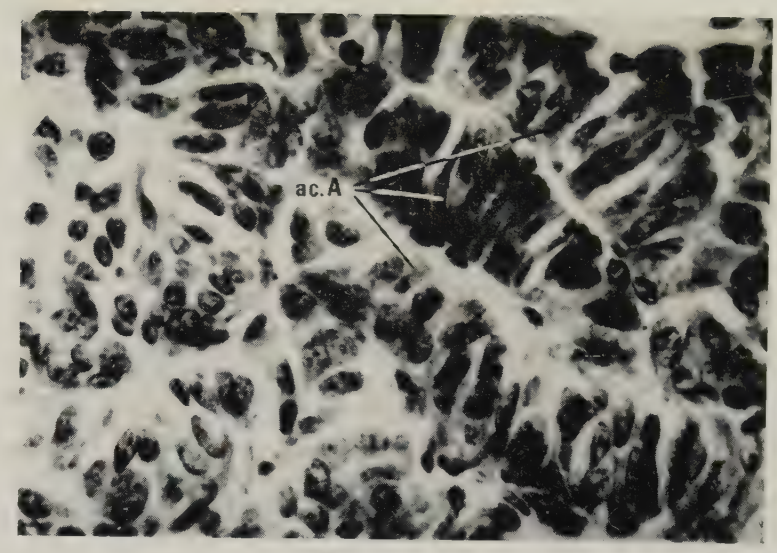


FIG. 63

PARS DISTALIS DE DIENCEPHALOPRIVE OPERE DEPUIS QUATRE MOIS. x 640.

Cleveland-Wolfe.

Seules les acidophiles A (ac. A) ont un cytoplasme bien colorable; persistance de leur disposition en trois cordons concentriques.

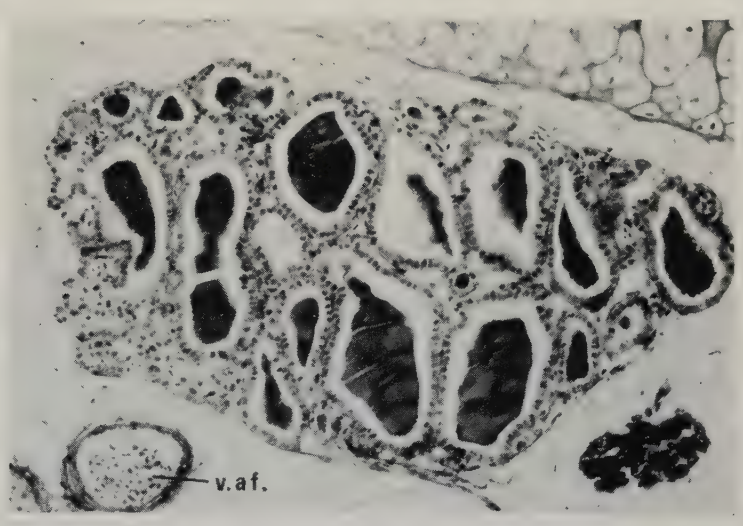


FIG. 64

THYROIDE DE DIENCEPHALOPRIVE OPERE AU STADE B1. x 136.

Fixé au stade C le 189e jour. Thyroïde bien développée, comparer avec la thyroïde d'un têtard entier (FIG. 34). v. af. : vaisseau afférent d'un arc branchial.

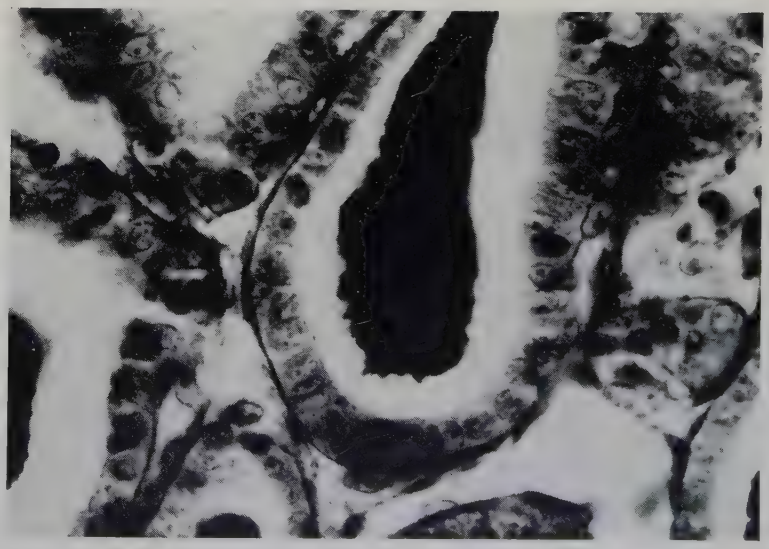


FIG. 65

MEME COUPE QUE FIG. 64. FORT GROSSISSEMENT. x 640.

Follicules de grande taille, épithéliums extrêmement plats. Vacuoles de résorption très nombreuses, colloïde réduite.

Six mois après le début de l'expérience, alors que les témoins atteignent le stade D, (avril 1966), les thyroïdes des diencéphaloprives subissent d'importantes modifications histologiques. Certains follicules deviennent énormes (200 à 250 μ de diamètre), les vacuoles de résorption de la colloïde sont excessivement nombreuses, la masse colloïdale, réduite, semble contractée au centre des vésicules (Fig. 64et 65). Cette brusque hypertrophie des follicules thyroïdiens ne s'accompagne pas comme chez les têtards normaux lors du «climax», d'un accroissement marqué de la hauteur épithéliale. Tout au plus peut-on noter une très légère augmentation de la taille des cellules folliculaires qui atteignent 9μ, alors que chez les témoins à la même époque, les épithéliums folliculaires ont une hauteur moyenne de 13,5 μ à 14,5 μ .

Cet aspect particulier de la thyroïde avec de gros follicules à épithélium plat, et une colloïde riche en vacuoles de résorption, condensée au centre des vésicules, est très caractéristique des têtards diencéphalectomisés depuis au moins 6 mois. Il persiste fort longtemps, nous l'avons observé chez de très nombreux opérés de stade C, D, E ou F. Ce changement important de l'allure histologique des thyroïdes doit se traduire par une modification du métabolisme thyroïdien, mais les épithéliums folliculaires ne se développant pas, il est probable que le taux d'hormones thyroïdiennes produites reste faible. Ces modifications ne sauraient être comparées à la résorption intense de la colloïde et au collapsus folliculaire qui se manifestent chez les témoins lors du «climax».

Chez l'opéré de stade E, fixé à l'âge de 2 ans et 8 mois, la thyroïde est 4 fois plus volumineuse que celle d'un témoin à la métamorphose. Les follicules sont de dimensions plus modestes, quelques uns seulement atteignent 200 μ . Certaines vésicules sont pleines de colloïde, dans d'autres au contraire, cette dernière est réduite et parsemée de vacuoles. Les épithéliums folliculaires de cette thyroïde sont tous extrêmement plats, aucun ne dépasse 7μ .

2°) Diencéphaloprives opérés au mois d'avril et traités ou non par le thiouracile.

Têtards nés le 13 avril 1966, opérés le 14. Stade B_1 . Taille et poids moyens : 15 mm - 49 mg. Animaux répartis en 3 lots.

1° lot : 22 têtards diencéphalectomisés (mortalité post-opératoire : 1).

2° lot : 22 têtards diencéphalectomisés et traités par le thiouracile à partir du 18 avril. (mortalité post-opératoire : 2).

3° lot : 20 témoins.

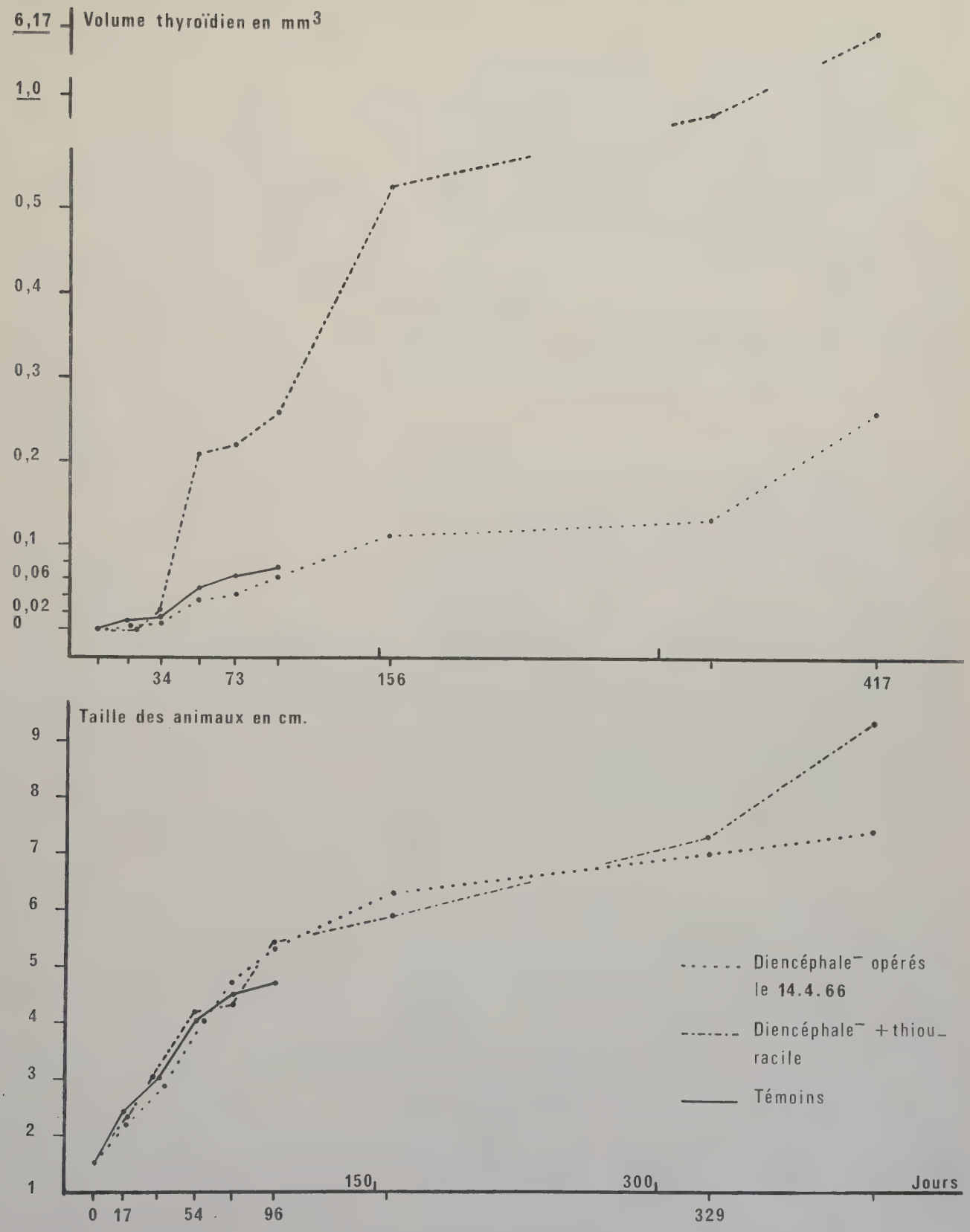
Opérés et témoins ont été fixés 2 par 2 au début de l'expérience, puis, en raison de la mortalité assez forte surtout dans le 2ème lot, nous avons été contraint de ne fixer qu'un seul individu de chaque catégorie. L'étude des différentes thyroïdes a été réalisée par les mêmes méthodes que précédemment. Résultats Tableau 41 et Courbes 16.

Alors que les derniers diencéphaloprives fixés atteignent les stades E et F, la morphogenèse des opérés du 2ème lot est définitivement bloquée au stade C par l'action du thiouracile. En ce qui concerne la croissance, on ne relève pas de différence notable entre les animaux des 1er et 2ème lots. Les opérés traités présentent un oedème comme tous les diencéphaloprives. La croissance des diencéphaloprives traités ou non est légèrement inférieure à celle des témoins, puis après la métamorphose de ces derniers, cette croissance se poursuit; elle est relativement forte et comparable à ce que nous avons déjà pu observer. La différence de taille présentée par les 2 opérés fixés le 417ème jour n'implique pas le fait d'une croissance supérieure chez les traités par le thiouracile, car des têtards simplement diencéphalectomisés et de même âge, atteignent parfois 9 cm.

Date de fixation	Nbre jours après opér.	22 DIENCEPHALOPRIVES + THIOURACILE B_1						22 DIENCEPHALOPRIVES B_1				20 TEMOINS B_1			
		Taille en mm	Poids en mg	Stade	Vol. thyr. en mm^3	Nbre follic.	Diamètre follic. Hauteur épith. en μ	Taille en mm	Poids en mg	Stade	Vol. thyr. en mm^3	Taille en mm	Poids en mg	Stade	Vol. thyr. en mm^3
14.4. 1966	0											15	49	B_1	0,001
												16	62	B_1	0,001
30.4.	17	23	208	B_1	0,001	6	20,17 ± 1,18* 6,83 ± 0,20	22	265	B_1	0,002	23	143	B_2	0,003
		22	256	B_1	0,003	9	25,35 ± 1,37 6,70 ± 0,25	22	282	B_1	0,003	25	187	B_2	0,003
17.5.	34	30	445	B_2	0,023	15	36,20 ± 1,76 7,34 ± 0,31	28	396	B_2	0,004	29	247	B_3	0,009
		30	485	B_2	0,014	12	29,78 ± 1,64 7,16 ± 0,29	30	431	B_2	0,005	32	336	B_3	0,012
6.6.	54	41	1223	B_2	0,201	52	66,31 ± 4,67 7,80 ± 0,41	38	1034	B_3	0,031	40	674	C	0,049
		43	1350	B_3	0,222	59	70,32 ± 4,88 8,75 ± 0,40	44	1425	C	0,047	41	700	D	0,060
25.6.	73	43	1169	B_3	0,205	47	75,74 ± 4,74 8,78 ± 0,39	46	1658	C	0,031	45	892	E	0,065
		45	1608	B_3	0,246	56	79,34 ± 5,09 9,32 ± 0,35	48	1813	C	0,050	46	925	E	0,062
18.7.	96	54	2665	C	0,261	43	89,77 ± 6,27 9,36 ± 0,43	53	2290	C	0,057	46	855	F	0,069
												48	974	F	0,078
15.9.	156	59	3340	C	0,526	54	95,21 ± 8,44 12,48 ± 0,32	63	3950	D	0,115				
7.3. 1967	329	73	5725	C	0,979	67	99,93 ± 10,72 13,57 ± 0,30	70	5065	E	0,135				
3.6.	417	94	10032	C	6,176	136	non mesuré 15,21 ± 0,21	74	5805	F	0,259				

* Erreur type de la moyenne.

- TABLEAU 41 -


6,17
Volume thyroïdien en mm3
1,0
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,06
0,02
0
34
73
156
417
Taille des animaux en cm.
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
17
54
96
150
300
329
Jours
Diencéphale⁻ opérés le 14.4.66
Diencéphale⁻ + thiouracile
Témoins

Courbes 16

Le volume thyroïdien des opérés du 1er lot reste sensiblement inférieur à celui relevé chez les témoins, puis, les animaux continuant à grandir, ce volume s'accroit, et atteint à âge égal des valeurs identiques à celles enregistrées chez les diencéphaloprives d'automne. Le blocage du métabolisme thyroïdien par le thiouracile entraîne chez les diencéphaloprives (2° lot) une hypertrophie sensible de la thyroïde après un mois de traitement. Cette hypertrophie devient ensuite très nette (Fig. 67), mais la comparaison avec les résultats obtenus chez des têtards entiers traités par le thiouracile (Ch. III - Tableau 29 - Courbes 9) fait ressortir un accroissement volumétrique toujours plus lent chez les diencéphaloprives. Exemple : entiers + thiouracile - 0,575 mm3 le 74ème jour, diencéphaloprives + thiouracile - 0,225 mm 3 le 73ème jour. Cependant, chez les opérés traités pendant un an ou plus, la thyroïde peut atteindre une taille gigantesque. Le goitre hypofonctionnel est aussi important que chez les têtards entiers.

L'étude histologique a été réalisée pour les 3 lots par la méthode habituelle. Nous n'avons pas rapporté dans le Tableau 41 les données numériques concernant le nombre des follicules, leur diamètre moyen etc... chez les diencéphaloprives simples et témoins. En effet pour les têtards uniquement diencéphalectomisés ces valeurs ne font que confirmer celles déjà obtenues dans l'expérience précédente : accroissement lent du nombre et de la taille des follicules jusqu'au stade D, beaucoup plus net par la suite; apparition de l'aspect caractéristique avec grosses vésicules, colloïde réduite, vacuoles de résorption très nombreuses. Les épithéliums folliculaires restent toujours extrêmement plats même chez les diencéphaloprives âgés. Dans la thyroïde du dernier animal fixé (stade F) la charge en colloïde est redevenue importante, il n'y a pas de vacuoles de résorption; l'aspect histologique est celui du repos thyroïdien le plus complet.

Chez les diencéphaloprives + thiouracile la thyroïde a une structure assez comparable à celle décrite pour les têtards entiers + thiouracile, à l'exception toutefois de la hauteur des épithéliums folliculaires. Les processus d'évolution sont les mêmes mais ils apparaissent plus lentement. Durant les 5 premiers mois, le nombre et la taille des follicules s'accroissent, les mitoses sont nombreuses, l'irrigation sanguine très forte. Les follicules ont un aspect identique à ceux des diencéphaloprives non traités atteignant le stade D (grandes vésicules, colloïde peu abondante, vacuoles nombreuses) (Fig. 66). Au-delà du 5ème mois la quantité de colloïde augmente considérablement, quelques follicules fusionnent entre eux mais il n'y a jamais de collapsus comme chez les entiers + thiouracile. Le volume de la colloïde reste important. Contrairement au goitre des têtards entiers, le goitre des diencéphaloprives est riche en colloïde. Toutefois la différence essentielle réside dans le fait que les épithéliums folliculaires des opérés réagissent très tardivement. (Fig. 67 et 68). Alors que chez les têtards entiers + thiouracile, ces épithéliums ont déjà 14,5 μ de haut dès le 16ème jour de traitement, chez les diencéphaloprives ils sont encore à 9 μ le 96ème jour, 13,5μ le 329ème et n'atteignent 15 μ qu'après un an de blocage par le thiouracile.

B) Analyse du métabolisme thyroïdien après injection d'^{131}I.

Cette étude est analogue à celle réalisée pour les têtards privés d'hypophyse. Nous avons utilisé les mêmes techniques.

Le 2 juin 1967 nous avons récolté un lot homogène de très jeunes têtards, stade B_1, taille et poids moyens : 19 mm, 95 mg.

- 80 têtards diencéphalectomisés le 3.6 (mortalité post-opératoire : 8).
- 80 témoins.

Le développement thyroïdien des diencéphaloprives étant relativement lent durant les premiers mois, nous avons attendu le mois d'octobre pour réaliser cette analyse. Pour que les témoins ne

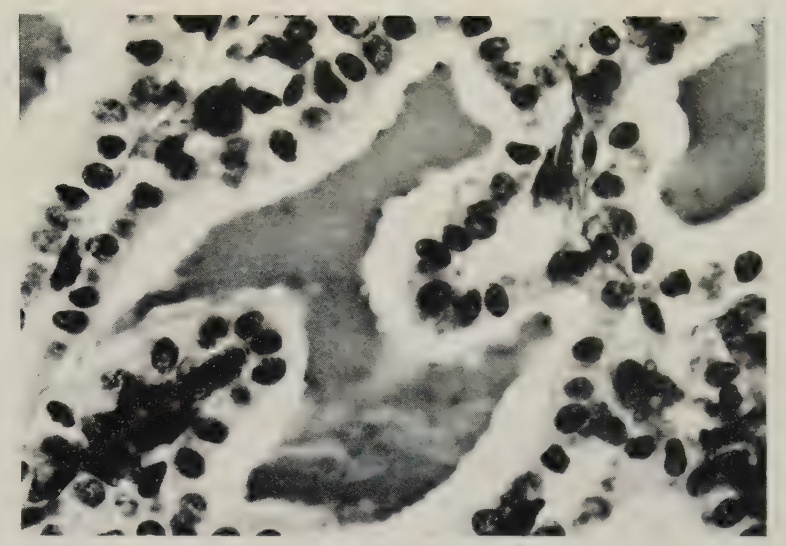


FIG. 66

THYROIDE DE DIENCEPHALOPRIVE OPERE AU STADE B1 TRAITE PAR LE THIOURACILE. x 640.

Fixé au stade B3, 54 jours après le début du traitement. Les épithéliums folliculaires restent plats. Comparer avec la thyroïde d'un têtard entier traité par le thiouracile (FIG. 52).

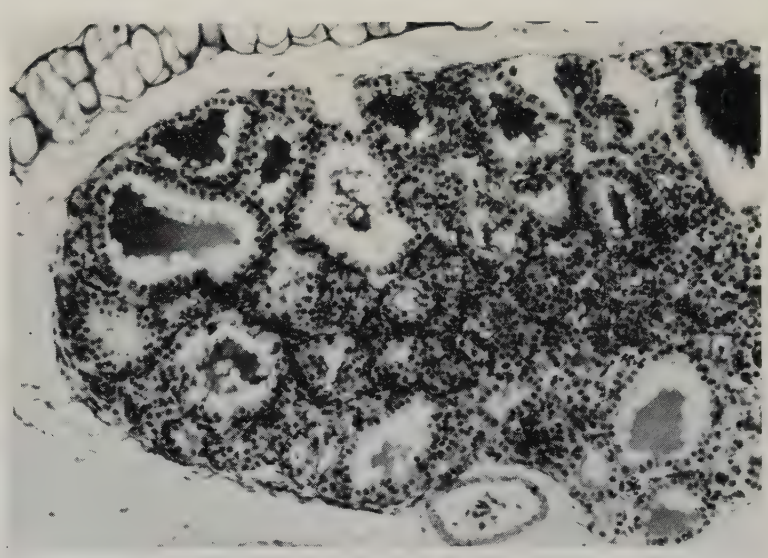


FIG. 67

THYROIDE DE DIENCEPHALOPRIVE OPERE AU STADE B1 TRAITE PAR LE THIOURACILE. x 136.

Fixé au stade C, 156 jours après le début du traitement. Hypertrophie modérée.

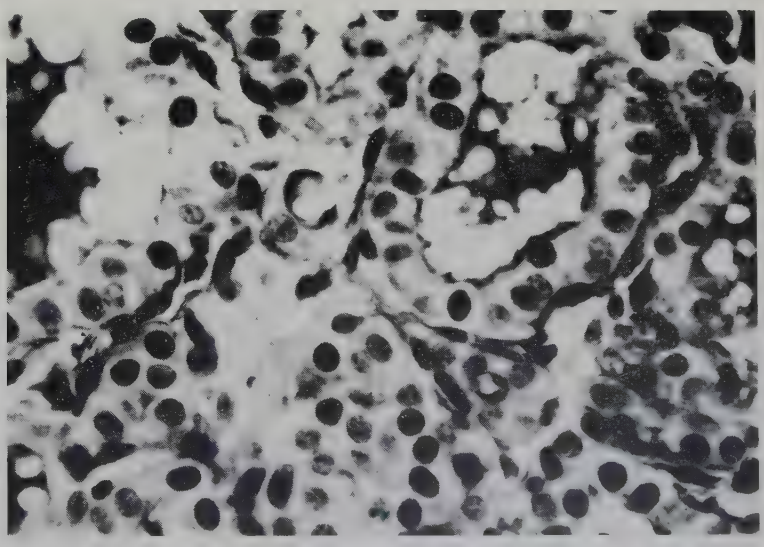


FIG. 68

MEME COUPE QUE FIG. 67. FORT GROSSiSSEMENT. x 640.

La forme des follicules est légèrement modifiée mais les épithéliums sont encore relativement plats.

soient pas métamorphosés à cette époque, nous les avons placés dans une enceinte à 8° pendant deux semaines à compter du 26 juin. Le froid ayant provoqué une inhibition momentanée de la morphogenèse, les témoins ne se trouvaient qu'au stade E au début de l'automne. Chez les opérés, on enregistrait une mortalité relativement élevée durant l'été, seuls 48 animaux ont survécu. Néanmoins l'expérience fut réalisable : en raison du volume important des thyroïdes 5 mois après l'opération (Tableau 41), le sacrifice de 40 animaux s'avérait suffisant.

Le 5 octobre nous avons injecté intrapéritonéalement 10μC de Na ^{131}I à 40 diencéphaloprives (stades B_3, C et D) - moyenne : 52 mm - 2,150 g. et 50 témoins (stade E) - moyenne : 50 mm 1,195 g.

Les thyroïdes ont été prélevées 24 heures plus tard, et soumises immédiatement à l'hydrolyse pancréatique. Le taux de fixation de l'iode et les concentrations relatives en substances iodées ont été déterminés par la méthode précédemment décrite. Résultats Tableau 42.

	Fixation à 24 heures de ^{131}I	Protéines iodées	MIT	DIT	Iodures	Iodo-thyronines
Diencépha-loprives	11,1 %	5,07 %	32,81 %	43,64 %	11,86 %	6,62 %
Témoins	9,56 %	3,87 %	33,25 %	31,23 %	11,31 %	20,34 %

Tableau 42.

Chez les diencéphaloprives, la fixation de l'^{131}I par la thyroïde est élevée, est est même légèrement supérieure à celle des témoins, probablement parce que leur thyroïde est à cette époque sensiblement plus volumineuse. On ne relève pas de différence notable entre les taux d'iodures et de monoiodotyrosine (M.I.T.) des témoins et des opérés. Cependant la teneur en diiodotyrosine (D.I.T.) précurseur de la thyroxine, est beaucoup plus forte chez les diencéphaloprives; inversement la concentration en iodothyronines (hormones thyroïdiennes) est proportionnellement 3 fois plus faible que chez les témoins. Le couplage des tyrosines semble donc partiellement inhibé.

La thyroïde des diencéphaloprives est capable de fixer normalement les iodures, mais la synthèse des hormones thyroïdiennes est déprimée et la quantité élaborée réduite des 2/3 par rapport à celle des témoins. L'activité thyroïdienne est toutefois nettement plus importante que celle des hypophyséoprives, chez qui la production d'hormones est diminuée des 9/10.

C) Conclusions.

En l'absence des Noyaux préoptiques de l'hypothalamus, les basophiles A de la *pars distalis* de l'hypophyse peuvent sécréter une quantité d'hormone thyréotrope suffisante pour assurer la

croissance volumétrique de la thyroïde; croissance légèrement inférieure à celle des témoins, mais devenant par la suite d'autant plus importante que les opérés sont plus âgés. L'aspect histologique des thyroïdes de diencéphaloprives est typique. A partir du 4ème ou 5ème mois post-opératoire, chez tous les opérés fixés, les follicules sont de grande taille mais relativement pauvres en colloïde ce qui implique une certaine lenteur dans l'élaboration de cette substance. Les cellules thyroïdiennes restent toujours cubiques, toutefois, en dépit de cette allure hypofonctionnelle **elles peuvent assurer un tiers de la production d'hormones thyroïdiennes**. La différenciation morphogénétique des opérés peut se poursuivre - avec quelque retard il est vrai - jusqu'au stade E ou F, mais la quantité d'iodothyronines synthétisées est trop faible pour provoquer la régression caudale, étape décisive de la métamorphose. Chez les témoins la métamorphose intervient à la suite de la prolifération et de la décharge des cellules thyréotropes de l'hypophyse; l'interruption du faisceau hypothalamo-hypophysaire rend impossible une telle évolution des basophiles A.

Le traitement par le thiouracile, en supprimant la synthèse résiduelle d'hormones thyroïdiennes, bloque la morphogenèse des diencéphaloprives au stade C. L'hypophyse isolée est toujours capable de réagir à l'absence d'hormones thyroïdiennes circulantes, mais la réponse est beaucoup plus lente que chez le têtard entier. L'hypertrophie thyroïdienne se manifeste tardivement chez le diencéphaloprive traité par le thiouracile; toutefois le goitre hypofonctionnel peut atteindre une taille aussi gigantesque que chez le têtard non opéré. Cependant, alors que les épithéliums folliculaires des têtards entiers traités par le thiouracile s'hypertrophient en 15 jours seulement, chez les diencéphaloprives une telle réaction ne se produit qu'après un an de traitement. C'est là une différence essentielle.

A la lumière de ces résultats, il semblerait donc que chez le têtard normal l'hormone thyréotrope hypophysaire ait un double rôle : d'une part activation de la croissance thyroïdienne globale par multiplication cellulaire, d'autre part stimulation de l'activité intrinsèque des cellules folliculaires. **La diencéphalectomie permet de dissocier ces deux fonctions.** La première est peu affectée par l'absence de neurosécrétion hypothalamique, la seconde l'est beaucoup plus. Chez le têtard normal, de la naissance à la fin de la prométamorphose, l'accroissement de l'activité thyroïdienne s'effectue essentiellement par une augmentation du nombre des cellules folliculaires (Ch. II). Cette phase n'est que légèrement perturbée par la diencéphalectomie. On conçoit alors aisément que les diencéphaloprives puissent atteindre le stade E ou F.

La fonction thyréotrope de l'hypophyse est donc partiellement indépendante de l'hypothalamus jusqu'à l'approche du «climax». Privée du neurosécrétat hypothalamique, elle est incapable d'assurer la forte décharge d'hormones thyroïdiennes nécessaire à une métamorphose normale.

Les auteurs qui ont réalisé des diencéphalectomies ou des déconnexions de l'axe hypothalamo-hypophysaire chez les Amphibiens larvaires, s'accordent à reconnaître que les thyroïdes des opérés sont toujours plus petites que celles des témoins et que les épithéliums folliculaires restent extrêmement plats. Traités par le thiouracile ces têtards présentent une hypertrophie thyroïdienne, mais la réponse est plus ou moins marquée selon les espèces.

Dans la thyroïde des têtards de Xénope diencéphalectomisés, (GUARDABASSI - 1961), les cellules folliculaires restent cubiques mais la colloïde présente des vacuoles de résorption (comme chez nos opérés). Lors d'un traitement des opérés par le thiouracile, les cellules thyréotropes de l'hypophyse se développent, entraînant une hypertrophie thyroïdienne très nette. Les cellules de la thyroïde deviennent cylindriques, leur hauteur toutefois reste inférieure à celle enregistrée chez les entiers traités. D'après cet auteur la fonction thyréotrope de la préhypophyse est en partie indépendante.

Chez les têtards de *Rana pipiens* privés d'hypothalamus (au stade neurula) (HANAOKA - 1967), la thyroïde, même chez les vieux opérés, reste toujours plus petite que celle des témoins, les épithéliums folliculaires sont plats : 4,2 μ (témoins 6,6μ). Le thiouracile ne provoque aucune modification volumétrique de la thyroïde. Cependant la durée du traitement étant relativement courte (80 jours) il n'est pas exclu qu'une certaine hypertrophie puisse se manifester avec un blocage thyroïdien dépassant 100 jours (chez *Alytes* développement important après trois mois de traitement).

L'hypophyse des têtards de *Bufo bufo* traités précocement par une solution sucrée (MAZZI et GUARDABASSI - 1959), bien que déconnectée de l'hypothalamus réagit à l'action du thiouracile et entraîne un accroissement volumétrique caractérisé au niveau de la thyroïde. Cet accroissement est toutefois moins marqué que chez les entiers traités.

Chez les Amphibiens adultes, diverses expériences démontrent de la même manière que la fonction thyréotrope préhypophysaire est au moins partiellement indépendante du contrôle hypothalamique. (JØRGENSEN - 1968). La thyroïde de *Triturus cristatus* présentant des lésions hypothalamiques (MAZZI et PEYROT - 1960), est capable de s'hypertrophier à la suite d'un traitement par le thiouracile mais la réponse est moins nette que chez les Tritons entiers. Des *Bufo bufo* adultes dont la *pars distalis* de l'hypophyse est greffée dans un muscle oculaire, ont un pouvoir de fixation des iodures réduit seulement de moitié, les greffons conservant une activité thyréotrope relativement importante (VAN DONGEN *et al.*-1966).

Deuxième Partie : ABLATION TOTALE DU COMPLEXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE.

I. Mortalité post-opératoire, pigmentation et comportement des opérés.

La mortalité post-opératoire n'est pas plus élevée que lors d'une diencéphalectomie simple. Les téguments des opérés se dépigmentent progressivement. La teinte définitive de ces animaux est d'un blanc doré tout à fait identique à celui des têtards hypophysectomisés. L'extirpation du complexe diencéphalo-hypophysaire n'entraîne pas la formation d'un oedème, et l'aspect extérieur de tels opérés ne diffère en rien de celui des hypophyséoprives (fig. 69 et 71). Cependant, comme les diencéphaloprives, ces têtards sont fragiles et la mortalité en cours d'expérience est relativement forte. Durant les 4 ou 5 premiers mois ils semblent traverser une période critique, leur appétit est faible et leur vivacité réduite. A partir du 5ème mois, une normalisation des processus métaboliques se manifeste, de la même manière que chez les diencéphaloprives, et peu à peu ces têtards recouvrent un appétit et un comportement sub-normaux.

II. Action sur la morphogenèse et la croissance.

De telles ablations ont été réalisées à maintes reprises, les lots d'opérés étant généralement associés, en vue d'une étude comparative, à des séries d'hypophyséoprives ou de diencéphaloprives.

A) Morphogenèse.

Nous ne rapporterons pas ici les résultats détaillés concernant la morphogenèse, car ils sont rigoureusement identiques à ceux obtenus dans le cas d'une hypophysectomie simple. L'ablation totale du complexe hypothalamo-hypophysaire entraîne immédiatement un blocage absolu et définitif de l'évolution morphogénétique des têtards d'Alyte.

B) Croissance.

1°) Mensurations des opérés.

Têtards pêchés en octobre 1963. Taille et poids moyens : 34 mm - 410 mg. Stade B_1 .

1° lot : 20 têtards hypophysectomisés le 22.10.63 (mortalité post-opératoire nulle).

2° lot : 25 têtards hypophysectomisés et diencéphalectomisés le 22.10.63 (mortalité post-opératoire : 3).

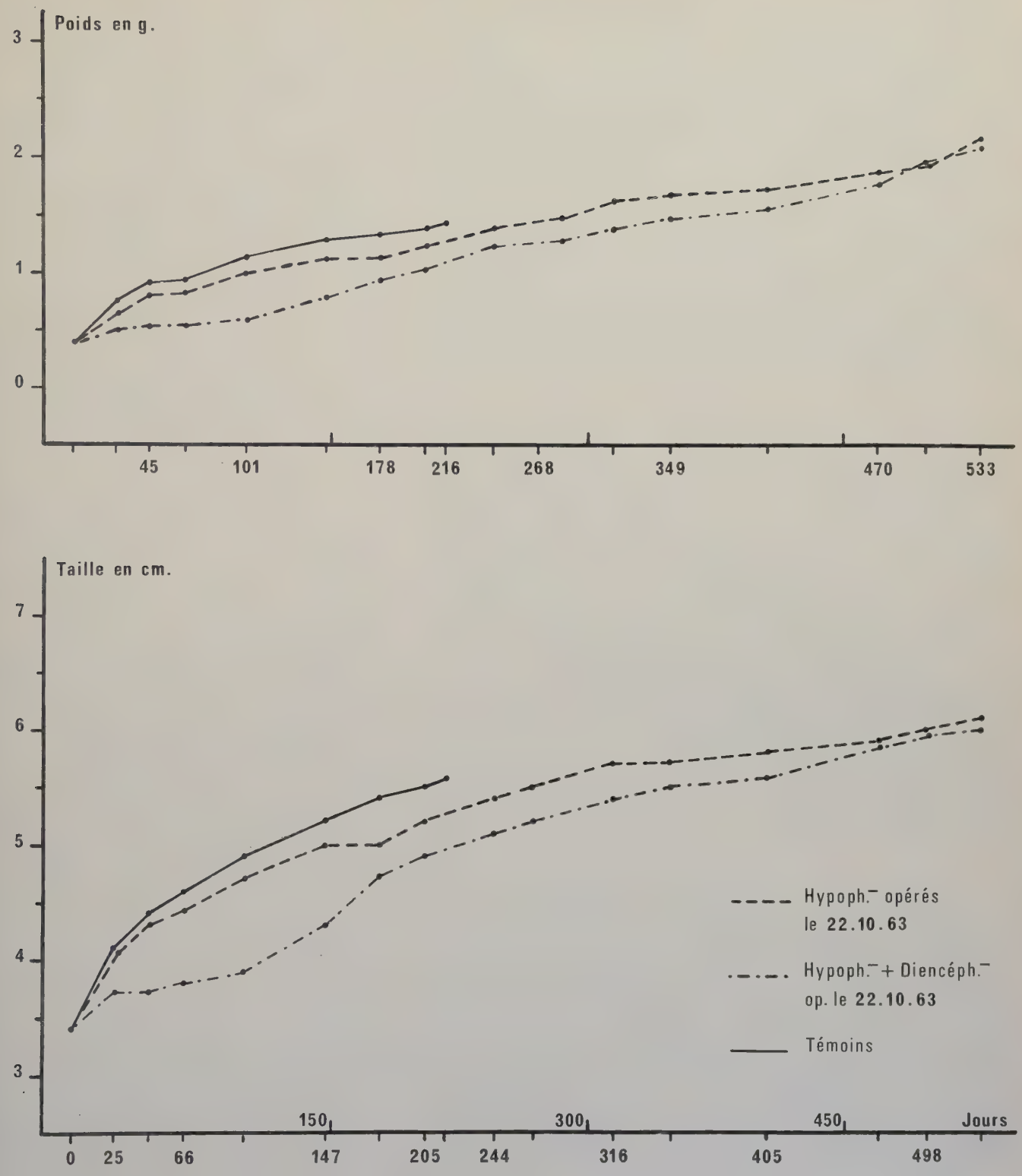
Vingt autres têtards ont été diencéphalectomisés ce même jour et 15 animaux ont servi de témoins; leurs mensurations respectives ont déjà été mentionnées (Tableau 37 et Courbes 13) Fig. 69.

Les têtards privés d'hypophyse ou du complexe hypothalamo-hypophysaire ont été toisés et pesés régulièrement : résultats Tableau 43 et Courbes 17.

A la fin de l'expérience il restait 12 hypophyséoprives et seulement 6 animaux sans diencéphale ni hypophyse.

Date de la Fixation	Nombre jours après Opération	20 Hypophysectomisés B_1 Taille mm et Poids g moyens	25 Hypophysectomisés et Diencéphalectomisés B_1 Taille mm et Poids g moyens
16-11-63	25	41 - 0,736	37 - 0,543
6-12	45	43 - 0,834	37 - 0,550
27-12	66	44 - 0,877	38 - 0,578
31-1 -64	101	47 - 1,017	39 - 0,616
18-3	147	50 - 1,198	43 - 0,801
18-4	178	50 - 1,206	47 - 0,995
15-5	205	52 - 1,291	49 - 1,053
23-6	244	54 - 1,405	51 - 1,242
17-7	268	55 - 1,498	52 - 1,289
3-9	316	57 - 1,652	54 - 1,412
6-10	349	57 - 1,689	55 - 1,493
1-12	405	58 - 1,760	56 - 1,574
4-2 -65	470	59 - 1,902	59 - 1,875
4-3	498	60 - 2,020	60 - 2,085
8-4	533	61 - 2,214	60 - 2,190

Tableau 43.


Poids en g.
3
2
1
0
45
101
178
216
268
349
470
533
Taille en cm.
7
6
5
4
3
Hypoph.⁻ opérés le 22.10.63
Hypoph.⁻ + Diencéph.⁻ op. le 22.10.63
Témoins
150
300
450
Jours
0
25
66
147
205
244
316
405
498

Courbes 17

Durant les 3 premiers mois, les têtards du 2ème lot s'alimentent peu et leur croissance est extrêmement réduite. Le 101ème jour la différence par rapport aux hypophyséoprives est de 8 mm et 400 mg. Cette différence s'atténue ensuite progressivement, les opérés du 2ème lot se nourrissant davantage et leur taux de croissance devenant alors nettement plus élevé. Puis pendant 6 mois les taux de croissance des opérés des 2 lots sont semblables (courbes parallèles), mais en raison de leur retard initial les têtards privés de diencéphale et d'hypophyse demeurent légèrement plus petits que les hypophyséoprives. Un an après le début de l'expérience, la croissance de ces derniers étant ralentie, taille et poids des 2 catégories d'opérés deviennent progressivement identiques.

Le dernier des opérés du 2ème lot est mort le 26.10.1966, **soit trois ans après l'ablation du complexe hypothalamo-hypophysaire;** il mesurait alors 7 cm et pesait 3,035 g. (Taille et poids tout à fait comparables à ceux d'hypophyséoprives de même âge).

Des mensurations effectuées sur d'autres séries d'opérés ont confirmé les résultats obtenus. La croissance des têtards privés de diencéphale et d'hypophyse peut s'identifier à celle d'animaux simplement hypophysectomisés. Toutefois, les perturbations liées à l'absence de diencéphale ralentissent considérablement cette croissance durant une période post-opératoire de 3 à 5 mois. De tels opérés deviennent en général aussi grands que les hypophyséoprives mais cela nécessite au moins une quinzaine de mois.

2°) Mesure du taux d'hydratation par dessication.

Nous avons utilisé pour cette étude des têtards nés le 16.6.67

- 30 animaux hypophysectomisés et diencéphalectomisés le 17. (Mortalité post-opératoire : 3).
- 20 témoins.

Témoins et opérés ont été pesés puis desséchés 24 heures en étuve, 2 têtards de chaque catégorie étant sacrifiés pour une même mesure.

Résultats Tableau 44.

Nombre jours après opération	30 Hypophysectomisés et Diencéphalectomisés			15 Témoins		
	Poids Frais mg	Poids Sec mg	% eau	Poids Frais mg	Poids Sec mg	% eau
0				101	10	90,1
20	210	17	91,9	269,5	20	92,6
34	243	21,5	91,1	348,5	28	91,9
55	317,5	29,0	90,9	482	41	91,5
90	563,5	59,5	89,4	679,5	69	89,8
115	682,5	75,5	88,9	814	104	87,2
139	743	89	88,0			
168	795,5	110,5	86,1			
210	874,5	126	85,6			

Tableau 44.

FIG. 69

DIENCEPHALOPRIVE, HYPOPHYSEOPRIVE ET TETARD PRIVE DU COMPLEXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE.

Photographiés un mois après l'opération. Remarquer l'œdème chez le diencéphaloprive. Pas d'œdème chez le têtard sans diencéphale ni hypophyse.

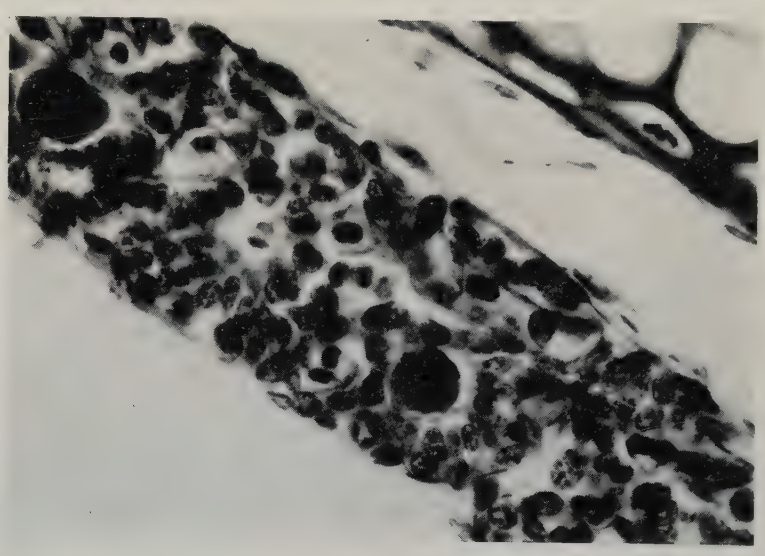


FIG. 70

THYROIDE D'UN TETARD PRIVE DU COMPLEXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE AU STADE B1. x 640.

Fixé le 160e jour, toujours au stade B1. Aspect hypofonctionnel très net. Comparer avec la thyroïde d'un hypophyséoprive (FIG. 37).

FIG. 71

DIENCEPHALOPRIVE ET TETARD PRIVE DU COMPLEXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE TRAITES PAR LE THIOURACILE.

Photographiés avec des opérés non traités huit mois après le début de l'expérience.

L'examen des données numériques obtenues montre que le taux d'hydratation des opérés est presque identique à celui des témoins. Comme ce dernier, il diminue progressivement au fur et à mesure que les têtards vieillissent; cette diminution se poursuit au-delà de la métamorphose des témoins, de la même manière que chez les têtards simplement hypophysectomisés. (Tableau 38). La teneur en eau, d'une valeur de 92 °/o quelques jours après l'opération, n'est plus que de 85,6 °/o le 210ème jour (85,8 °/o le 152ème jour chez les hypophyséoprives).

L'ablation du complexe hypothalamo-hypophysaire n'entraîne donc aucune perturbation du métabolisme hydrique et la croissance de tels opérés ne saurait être attribuée à une hydratation excessive comme chez les têtards diencéphalectomisés.

III. Le retentissement sur la thyroïde.

Une étude histologique des thyroïdes de têtards privés de diencéphale et d'hypophyse a été réalisée sur une série d'animaux opérés le 6 octobre 1965. Cette étude a été menée parallèlement à celle de trois séries d'animaux issus du même lot : une série de témoins, une série d'hypophyséoprives (Tableau 17) et une série de diencéphaloprives (Tableau 40).

Les têtards diencéphalectomisés et hypophysectomisés ont été fixés aux mêmes dates que les représentants des autres séries. Nous avons employé les mêmes méthodes d'étude. Nous avons consigné les résultats dans le Tableau 45 en les rapprochant de ceux obtenus avec les têtards simplement hypophysectomisés.

Les thyroïdes des têtards dépourvus à la fois de diencéphale et d'hypophyse subissent la même évolution et ont le même aspect hypofonctionnel que les thyroïdes d'hypophyséoprives. Comme ces dernières, elles demeurent très petites mais présentent néanmoins un lent accroissement volumétrique, accroissement qui s'effectue par augmentation progressive du nombre et du diamètre des follicules. Cette croissance résiduelle de la thyroïde est autonome, elle se manifeste en l'absence d'hypophyse et d'hypothalamus. Elle semble surtout liée à la croissance somatique générale; en effet ces thyroïdes sont, à âge égal (jusqu'au 285ème jour), toujours plus petites que celles des hypophyséoprives, animaux de taille supérieure pendant au moins un an. L'aspect histologique de la thyroïde est le même que celui décrit chez les hypophysectomisés : follicules de faibles dimensions, colloïde peu abondante, vacuoles de résorption rares, épithéliums folliculaires extrêmement plats (7μ environ). Fig. 70.

Une étude analogue réalisée avec des têtards nés au printemps a rigoureusement confirmé les résultats précédents. Des têtards nés le 13.4.1966 ont été répartis en 5 lots et opérés le 14. Taille et poids moyens : 15 mm - 49 mg - Stade B_1

1° lot : têtards diencéphalectomisés.

2° lot : têtards diencéphalectomisés traités par le thiouracile.

3° lot : Témoins.

(Résultats déjà décrits : Tableau 41).

4° lot : 25 têtards diencéphalectomisés et hypophysectomisés.

5° lot : 25 têtards diencéphalectomisés et hypophysectomisés traités par le thiouracile.

Date de fixation	Nbre jours après opér.	35 HYPOPHYSEOPRIVES ET DIENCEPHALOPRIVES B_1					35 HYPOPHYSEOPRIVES B_1				
		Taille en mm	Poids en mg	Vol. thyr. en mm^3	Nbre follic.	Diamètre follic. Hauteur épith. en μ	Taille en mm	Poids en mg	Vol. thyr. en mm^3	Nbre follic.	Diamètre follic. Hauteur épith. en μ
30.10 1965	24	22	110	0,001	4	25,36 ± 1,42*	27	204	0,002	6	25,13 ± 1,54
						6,93 ± 0,20					6,78 ± 0,31
		22	122	0,001	5	24,08 ± 1,39	27	215	0,003	5	28,42 ± 1,58
						6,83 ± 0,25					7,14 ± 0,27
16.11.	41	22	126	0,001	5	23,79 ± 1,48	32	310	0,004	9	24,85 ± 1,45
						6,78 ± 0,22					6,79 ± 0,25
		24	185	0,002	7	23,87 ± 1,51	34	384	0,004	11	29,07 ± 1,60
						6,94 ± 0,24					7,31 ± 0,21
30.11.	55	26	212	0,002	7	25,04 ± 1,47	32	307	0,004	9	25,36 ± 1,55
						7,10 ± 0,26					6,72 ± 0,24
		27	238	0,003	6	29,38 ± 1,60	33	355	0,005	11	28,95 ± 1,64
						7,05 ± 0,24					7,32 ± 0,29
18.12.	73	31	255	0,002	6	26,15 ± 1,49	38	542	0,006	11	30,39 ± 1,83
						6,96 ± 0,25					7,17 ± 0,25
		31	269	0,003	8	27,20 ± 1,58	39	611	0,007	12	35,78 ± 1,90
						7,13 ± 0,28					7,50 ± 0,33
19.1. 1966	105	32	328	0,004	9	31,60 ± 1,77	42	600	0,005	14	35,45 ± 2,07
						7,04 ± 0,23					7,46 ± 0,30
		33	364	0,004	10	29,96 ± 1,67	44	679	0,009	16	35,57 ± 2,12
						7,15 ± 0,22					7,02 ± 0,31
5.2.	122	33	325	0,005	10	32,12 ± 1,84	47	801	0,006	10	33,29 ± 1,98
						7,15 ± 0,29					7,37 ± 0,27
		34	352	0,004	9	30,08 ± 1,80	48	860	0,012	17	31,84 ± 2,05
						7,10 ± 0,27					6,99 ± 0,21
21.2.	138	35	410	0,005	11	29,47 ± 1,79	47	827	0,009	15	34,10 ± 2,25
						7,02 ± 0,29					6,83 ± 0,20
		35	424	0,005	8	33,79 ± 1,91	49	870	0,010	13	42,02 ± 2,46
						7,18 ± 0,32					7,25 ± 0,28
15.3.	160	37	490	0,004	10	27,18 ± 1,80	51	1017	0,012	16	34,16 ± 2,30
						7,21 ± 0,30					7,31 ± 0,28
		39	575	0,005	9	33,39 ± 2,10	51	1030	0,010	12	32,59 ± 2,19
						7,30 ± 0,28					6,90 ± 0,25
13.4.	189	41	624	0,006	10	34,15 ± 2,22	51	1140	0,009	12	45,34 ± 2,24
						6,94 ± 0,25					7,16 ± 0,33
		41	643	0,007	11	34,28 ± 2,31	52	1278	0,012	15	35,64 ± 1,94
						7,21 ± 0,29					7,12 ± 0,30

- TABLEAU 45 -

Date de fixation	Nbre jours après opér.	35 HYPOPHYSEOPRIVES ET DIENCEPHALOPRIVES B_1					35 HYPOPHYSEOPRIVES B_1				
		Taille en mm	Poids en mg	Vol. thyr. en mm^3	Nbre follic.	Diamètre follic. Hauteur épith. en μ	Taille en mm	Poids en mg	Vol. thyr. en mm^3	Nbre follic.	Diamètre follic. Hauteur épith. en μ
7.5.	213	42	708	0,008	13	33,07 ± 2,13 7,31 ± 0,28	50	987	0,010	18	29,83 ± 1,90 7,00 ± 0,26
		43	720	0,006	10	33,85 ± 2,24 7,37 ± 0,25	52	1170	0,014	17	37,71 ± 2,19 6,69 ± 0,21
13.6.	250	46	906	0,008	13	33,23 ± 2,26 6,90 ± 0,21	56	1411	0,013	16	36,70 ± 2,35 7,38 ± 0,27
							58	1505	0,011	14	34,25 ± 2,30 6,21 ± 0,20
18.7.	285	49	1050	0,010	16	30,12 ± 2,16 7,26 ± 0,26	55	1349	0,012	15	35,44 ± 2,38 6,25 ± 0,22
							57	1477	0,010	13	36,18 ± 2,41 6,93 ± 0,24

* Erreur-type de la moyenne

- TABLEAU 45 - (fin)

L'aspect des opérés des deux derniers lots est identique à celui de têtards hypophysectomisés (Fig. 71). Leur croissance est plus lente que celle des témoins, le retard étant beaucoup plus important (presque 2 cm) chez les opérés traités par le thiouracile en raison de la toxicité de ce produit. Quatre mois après l'opération, les têtards s'alimentant davantage, le taux de croissance augmente. Les deux derniers opérés, fixés le 10.12.66 (242ème jour), atteignent : 57 mm - 1,850 g (4ème lot) et 50 mm - 1,275 g (5ème lot).

Les thyroïdes de ces animaux sont hypofonctionnelles; comparées à celles des témoins elles demeurent très petites. Elles sont néanmoins le siège d'une lente évolution identique à celle observée chez tous les hypophyséoprives. La thyroïde du dernier animal fixé dans le 4° lot (242ème jour) a un volume de 0,009 mm3 (0,001 mm3 à la naissance et 0,075 mm3 chez un témoin au «climax»). Le traitement par le thiouracile (opérés du 5° lot) n'entraîne aucune modification notable au niveau de la thyroïde mais les têtards étant plus petits cette dernière reste plus petite : dernier fixé (242ème jour) 0,006 mm3.

IV . Conclusions.

L'ablation du complexe hypothalamo-hypophysaire entraîne chez le têtard d'*Alytes* l'apparition de perturbations métaboliques analogues à celles provoquées par la diencéphalectomie. Toutefois elle ne semble pas avoir d'action marquée sur l'équilibre hydrique des animaux ainsi opérés. Comme les diencéphaloprives, ces opérés sont capables de surmonter ces troubles après une période de 3 à 5 mois. Le siège de cette «régulation extra-diencéphalique» (si régulation il y a) n'est donc certainement pas hypophysaire.

La croissance des têtards privés à la fois de diencéphale et d'hypophyse est voisine de celle des hypophyséoprives. Lente durant les premiers mois (faible alimentation), beaucoup plus rapide par la suite, elle leur permet de devenir en 12 à 15 mois aussi grands que les animaux simplement privés d'hypophyse. Comme chez ces derniers, elle peut se poursuivre modérément jusqu'à l'âge de 2 ans et demi ou 3 ans. Les mêmes remarques sont applicables au développement de la thyroïde.

Chez le têtard hypophysectomisé ce n'est donc pas l'hypothalamus qui contribue à assumer la croissance sub-normale des animaux ainsi que le développement résiduel de leur thyroïde puisque ces deux processus peuvent se produire en son absence, et, après un certain temps, avec la même intensité.

Troisième Partie : ESSAI D'INTERPRETATION

I. Régulation hypothalamique de la morphogenèse.

Des différents résultats obtenus chez le têtard d'*Alytes* après diencéphalectomie, deux faits essentiels se dégagent.

a) - L'hormone thyréotrope hypophysaire a un double rôle : d'une part elle accélère le développement et la différenciation de la thyroïde, d'autre part elle stimule l'activité intrinsèque de chaque cellule thyroïdienne.

b) - L'élaboration et la sécrétion de cette hormone thyréotrope sont placées, au moins partiellement, sous le contrôle d'un facteur hypothalamique.

Ce facteur élaboré au sein des Noyaux préoptiques de l'hypothalamus est certainement l'homologue du «Thyrotropic releasing factor» des Mammifères mis en évidence par GREER en 1951, isolé par SCHREIBER, GUILLEMIN et leurs différents collaborateurs, et signalé enfin chez de très nombreuses espèces.

Le T.R.F. hypothalamique provoque la multiplication et l'hyperactivité des cellules thyréotropes hypophysaires lors du «climax», c'est là son action la plus évidente. Mais il est fort probable que le T.R.F. participe aussi à la synthèse de l'hormone thyréotrope hypophysaire durant tout le développement larvaire (Constatation identique chez le Rat - SCHREIBER - 1964). Le T.R.F. pourrait apporter aux cellules TSH de la *pars distalis* un précurseur indispensable à une synthèse normale. En effet, chez le têtard privé de diencéphale, la *pars distalis* de l'hypophyse sécrète suffisamment d'hormone thyréotrope pour assurer un développement important et une différenciation très nette de la thyroïde. La production de TSH peut même dans certains cas être très abondante : par exemple, chez les opérés traités par le thiouracile où elle entraîne une hypertrophie thyroïdienne considérable. Cependant l'hormone ainsi élaborée ne possède pas toutes les propriétés de la TSH normale. Elle est en particulier incapable de stimuler l'activité des cellules thyroïdiennes dont la hauteur ne dépasse jamais 8,5 μ, même chez les animaux de stade E ou F (Témoins : 10 μ et plus, dès le stade B_2). Lors d'un blocage du métabolisme thyroïdien par le thiouracile la réponse des épithéliums folliculaires est extrêmement lente, les cellules n'atteignant 15 μ de haut qu'après plus d'un an de traitement (réponse identique en 16 jours chez le têtard entier).

En dépit d'une faible activité cellulaire (1/3 du taux normal) les thyroïdes des diencéphaloprives, toujours volumineuses, peuvent produire une quantité d'hormones thyroïdiennes suffisante pour assurer (avec un léger retard) la morphogenèse jusqu'au stade E ou F. Mais le taux de sécrétion n'est pas assez élevé pour provoquer la métamorphose.

Chez le têtard entier, placé dans des conditions normales, le contrôle hypothalamique de la fonction thyréotrope hypophysaire est relativement faible durant la pré et la prométamorphose. La production croissante d'hormones thyroïdiennes est alors principalement liée au nombre toujours plus grand des cellules en activité. Le contrôle est au contraire beaucoup plus strict lors du «climax»; les sécrétions hypothalamiques sont alors indispensables à l'achèvement de la morphogenèse.

La thyroïde du têtard d'*Alytes*, privée de tout contrôle hypophysaire et hypothalamique conserve néanmoins une légère autonomie de développement et de différenciation, comme chez les hypophyséoprives. Le T R F hypothalamique n'est donc pas responsable de l'activité thyroïdienne résiduelle des têtards simplement privés d'hypophyse.

Chez les Amphibiens adultes, les Oiseaux et les Mammifères, de nombreuses expériences ont montré que la fonction thyréotrope hypophysaire est moins inféodée à l'hypothalamus que d'autres, telle la fonction gonadotrope. Des lésions hypothalamiques ou des déconnexions laissent persister une légère activité thyréotrope de la *pars distalis*, activité suffisante pour faire face aux besoins minimaux de l'organisme en thyroxine. (La capacité de fixation des iodures par la thyroïde reste élevée, comme chez nos opérés). Mais l'hypophyse ainsi privée de l'apport de T.R.F. est incapable de réagir à des conditions particulières : froid, blocage par le thiouracile etc... (MAZZI et PEYROT - 1960, 1962-63, Van DONGEN *et al.* - 1966, ASSENMACHER - 1958, BOGDANOVE et HALMI - 1953, D'ANGELO - 1958, HARRIS - 1959, REICHLIN - 1964).

II. Hypothalamus et croissance.

L'ablation de l'hypothalamus entraîne durant les premiers mois un ralentissement de la croissance des opérés (ils sont en réalité plus lourds que les témoins du fait de leur hydratation excessive), mais cette action n'est pas directe. Si les animaux ont une croissance faible c'est uniquement dû à des troubles métaboliques. Les troubles disparaissant peu à peu, la vitalité des opérés s'améliore et la croissance devient alors supérieure à la normale (parallèlement la teneur en eau diminue). La taille des diencéphaloprives peut même dépasser celle des témoins, principalement dans les expériences d'automne (témoins à vie larvaire longue), la différence est alors voisine de 1 cm. La croissance se poursuivant à un taux élevé, les animaux atteignent 8 cm et 8 g, 15 à 18 mois après l'opération.

Nous avons effectué de très nombreux contrôles histologiques pour essayer de mettre en évidence dans différents organes ou parties d'organes, des modifications pouvant être la cause possible du phénomène de régulation (ce phénomène intervient 3 à 5 mois après la diencéphalectomie). Chez des diencéphaloprives de tout âge, nous avons examiné les différentes glandes endocrines et les diverses parties de l'encéphale. Ces recherches ne nous ont donné aucun résultat satisfaisant. Tous les diencéphaloprives présentent cette régulation qui se manifeste toujours après le même laps de temps. Un centre nerveux extra-diencéphalique serait-il responsable de cette adaptation ?

ETKIN, à la suite de ses expériences de transplantation d'ébauche hypophysaire (ETKIN et LEHRER - 1960), pense pouvoir attribuer à l'hypothalamus le contrôle de la fonction somatotrope hypophysaire. Ce contrôle serait normalement inhibiteur. En interrompant les relations directes entre diencéphale et hypophyse on supprime le facteur hypothalamique; la *pars distalis* ainsi privée de cet élément freinateur sécrète davantage d'hormone de croissance et les animaux deviennent géants.

Notre conception sur ce problème concernant la régulation hypothalamique de la croissance est assez différente de celle d'ETKIN. Nous ne pensons pas, tout au moins chez le têtard d'*Alytes*, que l'hypothalamus ait une action inhibitrice sur la production de S.T.H., et ce pour diverses raisons.

1°) Dans la *pars distalis* de l'hypophyse des têtards diencéphalectomisés on ne relève aucune hypertrophie caractérisée des cellules acidophiles, leur nombre n'est pas plus élevé que chez les témoins et leur colorabilité est moyenne.

2°) En comparant les courbes de croissance des diencéphaloprives à celles des têtards radiothyroïdectomisés on peut voir que chez ces derniers la croissance est de loin la plus forte et la plus rapide. En un an seulement les thyréoprives atteignent 9 cm et 8 g, taille et poids maximums des têtards à morphogenèse bloquée. Or précisément les thyréoprives ont un complexe hypothalamo-hypophysaire intact, et si les Noyaux préoptiques ont une action inhibitrice elle peut s'exercer librement.

3°) En admettant l'hypothèse d'ETKIN, lorsqu'il y a un excès de S.T.H. circulante, une régulation hypothalamique doit se manifester par le système de «feedback» et on doit pouvoir enregistrer une hyperactivité des cellules neurosécrétrices au sein des Noyaux préoptiques.

Nous avons essayé de provoquer cette réaction en injectant à des têtards entiers de l'hormone somatotrope de Mammifères, hormone à laquelle les tissus du têtard sont très sensibles.

Le 2.1.67 nous avons injecté intrapéritonéalement 5 unités-Rat de S.T.H. bovine à 32 têtards de stades C et D. Ces têtards ont été fixés 4 par 4 : 1/2 heure, 1 heure, 2, 3, 5, 15, 24 et 60 heures après l'injection. Quatre têtards non traités ont également été fixés. Après coloration à la fuchsine paraldéhyde, nous avons compté au microscope à projection toutes les cellules neurosécrétrices dans les 2 Noyaux préoptiques de chaque animal. (Seules ont été comptées les cellules renfermant assez de grains intracytoplasmiques pour être visibles avec l'objectif 40 du microscope). Nous avons obtenu les résultats suivants.

Témoins (moyenne de 4) : 1091 cellules.

Traités (moyenne de 4) fixés après :

1/2 heure	: 987 -	1 heure	: 1187.
2 heures	: 947 -	3 heures	: 812.
5 heures	: 816 -	15 heures	: 1143.
24 heures	: 776 -	60 heures	: 1192.

Comme nous pouvons le constater, l'injection de S.T.H. n'entraîne aucune réponse caractérisée au niveau des cellules neurosécrétrices. Les valeurs varient considérablement d'une fixation à l'autre et semblent liées à des variations individuelles. On ne peut conclure ni à une décharge du matériel neurosécrétoire (diminution du nombre des cellules visibles par disparition des grains AF positifs) ni à une charge progressive de ces cellules (augmentation du nombre des cellules visibles par apparition de nouveaux grains AF positifs).

Le 22.4.67 nous avons renouvelé l'expérience sur 10 têtards de stades B_3 et C qui ont tous été fixés une heure après l'injection avec 10 têtards non traités. Par la même méthode que précédemment nous avons pu dénombrer :

794 cellules chez les traités (moyenne de 10).

et 689 cellules chez les témoins (moyenne de 10).

Chez les têtards traités il semble donc qu'il y ait une légère augmentation du nombre des cellules chargées en matériel neurosécrétoire, mais l'analyse de variance effectuée pour les différentes valeurs obtenues donne F à peine inférieur à 0,05. La différence enregistrée est donc à la limite du significatif.

Ces deux expériences ne permettent donc pas d'affirmer qu'il existe une réaction hypothalamique à un excès d'hormone somatotrope dans l'organisme; réaction qu'il eût pourtant été logique de constater si l'on admet le rôle inhibiteur de l'hypothalamus.

Les Noyaux préoptiques ne semblent donc pas avoir d'action freinatrice sur la production d'hormone somatotrope par l'hypophyse. Il est d'ailleurs fort probable que cette fonction hypophysaire soit grandement indépendante (images histologiques). Mais l'hypothalamus, activateur de la morphogenèse agit indirectement sur la croissance.

En favorisant la sécrétion de T.S.H. et de ce fait l'élaboration des hormones thyroïdiennes, il contribue au maintien de l'équilibre : thyroxine-hormone somatotrope, et assure ainsi la croissance harmonieuse des têtards. Chez les diencéphaloprives, le T.R.F. faisant défaut, la synthèse des hormones thyroïdiennes est réduite des 2/3; de plus la quantité d'hormone somatotrope demeurant inchangée, l'équilibre est rompu et les opérés deviennent plus grands que les témoins. Nous rejoignons ici le cas des thyréoprives : en effet, les facteurs endocrines qui régissent la croissance chez ces deux types d'animaux sont très voisins. Mais chez les thyréoprives, les hormones thyroïdiennes étant inexistantes, l'hormone somatotrope peut provoquer une hypercroissance plus rapide.

L'hypothalamus n'a aucune action directe sur la croissance des tissus, car, nous l'avons vu, les têtards privés de diencéphale et d'hypophyse peuvent atteindre une taille comparable à celle des hypophyséoprives.

Nous n'avons aucune preuve tangible nous permettant d'affirmer qu'il existe dans l'hypothalamus du têtard d'*Ilytes* un facteur comparable au G.R.F. («Growth releasing factor») mis en évidence depuis quelques années chez de très nombreux Mammifères : FRANZ *etal.* - 1962, DEUBEN et MEITES - 1964, SCHALLY *et al.* - 1965 - y compris le singe et l'homme : ABRAMS *etal.* - 1966, MULLER et PECILE - 1966. La présence du G.R.F. a également été signalée par MULLER *et al.* - 1967 dans l'hypothalamus de pigeon et de *Rana pipiens* adulte (action très nette sur la libération d'hormone somatotrope par des hypophyses de Rat).

Néanmoins il est fort possible que les Noyaux hypothalamiques de nos animaux secrètent déjà une substance comparable au G.R.F. de *Rana pipiens* adultes; les effets de cette substance doivent alors être faibles, mais en aucun cas inhibiteurs.

CHAPITRE V

INFLUENCE DE L'ABLATION DU THYMUS ET DU BLOCAGE DE L'ACTIVITE INTERRENALIENNE SUR LA MORPHOGENESE ET LA CROISSANCE.

Nous n'avons pas réalisé d'étude détaillée des rôles respectifs du thymus et de l'organe interrénal chez le têtard d'*Alytes*. Cette étude aurait pu constituer, à elle seule, un thème complet de recherches. Nous avons simplement voulu savoir si ces deux formations avaient une quelconque activité en relation avec la morphogenèse et, surtout, avec la croissance des têtards.

I. Thymectomies.

Depuis de nombreuses années, la fonction lymphopoïétique du thymus est très généralement admise, et la possibilité d'une action endocrine fort controversée. En fait, parmi tous les Vertébrés, la thymectomie n'entraîne systématiquement l'arrêt de la croissance que chez les jeunes Mammifères. Chez les Amphibiens cependant, HARMS - 1957 a pu observer un ralentissement de la croissance des larves et des adultes de Xénope privés de thymus.

Après divers essais concluants, nous avons pratiqué l'ablation du thymus sur un lot de têtards au stade B_2 pêchés fin octobre 1967. Taille et poids moyens : 40 mm et 0,670 g.

- 20 têtards thymectomisés le 8.11.67.
- 15 témoins.

Témoins et opérés ont été toisés et pesés régulièrement. Résultats : Tableau 46.

Date	Nombre jours après opération	20 Thymectomisés B_2		15 Témoins B_2	
		Stade	Taille et Poids moyens mm g	Stade	Taille et Poids moyens mm g
8.11.67	0			B_1	40 - 0,693
8.12	30	C	47 - 0,967	B_3	46 - 0,895
3.1.68	56	C	51 - 1,146	C	51 - 1,117
6.2	90	D	54 - 1,408	C	54 - 1,376
15.3	127	D	60 - 1,892	D	59 - 1,836
29.4	172	F	63 - 2,373	F	63 - 2,300

Tableau 46.

Les deux lobes du thymus sont enlevés successivement. Les têtards supportent très bien une telle opération qui entraîne parfois une hémorragie assez forte. La pigmentation des opérés est normale, leur vivacité et leur appétit ne sont pas modifiés.

La morphogenèse des têtards thymectomisés progresse normalement, on ne peut observer ni accélération ni retard significatifs du développement par rapport à celui des témoins. L'apparition du «climax» se situe vers la fin du mois d'avril pour la majorité des opérés et des têtards entiers. Le dernier têtard privé de thymus s'est métamorphosé le 20 mai et le dernier témoin le 28 mai.

La croissance des opérés et celle des témoins sont tout à fait identiques. Nous n'avons pas tracé les courbes correspondantes car elles auraient été confondues.

Thymectomisés et têtards entiers ont atteint 6,3 cm et 2,300 g environ.

II. Blocage de l'activité interrénalienne par la Métopirone.

L'ablation chirurgicale de l'organe interrénal étant matériellement très délicate, voire impossible du fait de la dispersion de cette glande en nombreux îlots, nous avons cherché à réaliser un blocage chimique de la synthèse des corticostéroïdes.

La Métopirone (S.U. 4885 CIBA) utilisée depuis 1960 dans les diverses classes de Vertébrés, provoque en bloquant la 11 β - hydroxylation (ROCHE *et al.* - 1959), une inhibition très importante sinon totale de la corticostéroïdogenèse.

Les traitements ont été effectués en dissolvant la Métopirone dans l'eau des bacs d'élevage. Après plusieurs essais la dose de 30 mg par litre nous a paru convenable; des doses supérieures pouvant entraîner très vite des troubles importants voire même la mort des animaux.

OLIVEREAU - 1965 a pu observer chez des anguilles traitées par la Métopirone un assombrissement général des téguments pendant 12 jours environ. Chez le têtard d'*Alytes*, le traitement ne provoque aucune modification de la pigmentation. La vivacité des têtards traités demeure normale.

Nous avons utilisé pour cette expérience des têtards de stade B_3. Taille et poids moyens : 41 mm - 0,590 g.

Le traitement a débuté le 21.11.67.

- 16 têtards traités.
- 16 témoins.

Les résultats des mensurations effectuées sont consignés dans le Tableau 47.

Date	Nombre jours après début traitement	16 Traités Métopirone B_3		16 Témoins B_3	
		Stade	Taille et Poids moyens mm g	Stade	Taille et Poids moyens mm g
22.11.67	0			B_3	41 - 0,590
19.12	27	C	47 - 0,881	C	46 - 0,854
12.1.68	51	D	50 - 1,097	D	49 - 1,082
20.2	90	D	53 - 1,268	D	53 - 1,302
16.3	114	E	55 - 1,500	E	54 - 1,442
6.4	135	F	55 - 1,480	F	55 - 1,400

Tableau 47.

Le blocage de l'activité interrénalienne n'a apporté, chez les têtards traités aucune modification, tant en ce qui concerne la morphogenèse que la croissance. Toutes deux ont été absolument comparables à celles des témoins.

Bien que le traitement par la Métopirone ne semble apparemment pas gêner le développement des têtards, les contrôles histologiques permettent de penser qu'il y a cependant une inhibition importante de la synthèse des corticostéroïdes.

Les cellules interrénaliennes des animaux traités présentent une hypertrophie caractérisée (DISCLOS résultats non publiés). Cet accroissement de la taille des cellules est lié à des modifications cytologiques nettement visibles au sein de la *pars distalis*. Nous n'avons pas réalisé d'étude systématique de l'hypophyse de ces têtards, nous avons simplement fixé 2 animaux après 3 mois de traitement et 2 autres après 5 mois.

Dans la *pars distalis* de ces 4 têtards on peut noter un changement très net de la forme et une hypercolorabilité de toutes les cellules acidophiles A. Normalement cylindriques, ces cellules deviennent piriformes. Une telle modification est **comparable à celle qui affecte cette catégorie cellulaire chez les témoins lors du «climax»**. Avec l'hématoxyline au plomb le cytoplasme de ces cellules se colore très vivement en noir (Fig. 72), et en rouge orangé intense avec le Cleveland-Wolfe. Les noyaux deviennent sphériques et excessivement clairs.

Cette réaction caractérisée des acidophiles A après une longue période d'inhibition de l'activité interrénalienne est un des éléments permettant d'attribuer à ces cellules une fonction corticotrope possible. Les cellules à ACTH de la *pars distalis* des anguilles traitées par la Métopirone (OLIVEREAU - 1965) présentent également un changement de forme et un éclaircissement de leur noyau, mais leur cytoplasme est fortement dégranulé et peut même se vacuoliser. Il convient toutefois de noter que ces animaux furent traités seulement pendant 21 jours. Chez *Alytes* un traitement de courte durée provoque une telle dégranulation (3 injections en 3 jours. Ch. II). Au-delà de 3 mois de blocage continu, il est fort probable que le cytoplasme des acidophiles A subisse une forte regranulation comparable à celle des cellules thyréotropes des têtards traités depuis plusieurs mois par le thiouracile.

III. Ablations du thymus associées à des hypophysectomies, à des thyroïdectomies et au traitement par la Métopirone.

En privant les têtards d'*Alytes* de thymus, ou en bloquant la synthèse des corticostéroïdes nous n'avons entraîné aucune perturbation de leur croissance. Thymus et interrénale ne paraissent donc pas avoir d'action directe sur cette dernière.

A titre indicatif, nous avons cherché à savoir quelle pourrait être la croissance de têtards subissant simultanément les opérations et traitements utilisés dans nos diverses expériences.

Nous avons réalisé sur deux séries de têtards des radiothyroïdectomies, des thymectomies et des hypophysectomies. Les opérés d'une série ont aussi été traités par la Métopirone.

Les têtards étaient au stade B_1 . Taille et poids moyens : 40 mm et 0,693 g.

- 1° lot : 15 animaux subissant :
  le 3.11.67 une injection de 250 μ C d' ^{131}I.
  le 10.11 la thymectomie.
  le 17.11 l'hypophysectomie.

- 2° lot : 15 animaux subissant les mêmes opérations aux mêmes dates que précédemment, 30 mg de Métopirone étant ajoutés à l'eau des bacs le 17.11.

- 3° lot : 15 témoins.

Résultats des mensurations Tableau : 48 et courbes 18. Toutes ces opérations n'ont entraî-

Date	Nombre jours après opération	15 Thyr.- Hypoph.- Thymus- Taille et Poids moyens mm g	15 Thyr.- Hypoph.- Thymus- + Métopirone Taille et Poids moyens mm g	15 Témoins Taille et Poids moyens mm g
3.11.67				40 - 0,693
8.12	35	46 - 0,880	45 - 0,825	46 - 0,895
3.1.68	61	49 - 1,046	48 - 0,992	51 - 1,117
6.2	95	50 - 1,121	48 - 0,999	54 - 1,376
15.3	132	54 - 1,374	49 - 1,020	59 - 1,836
29.4	177	55 - 1,485	51 - 1,120	63 - 2,300
11.6	220	60 - 1,810	52 - 1,180	Mét. le 8.5
9.7	248	63 - 2,230	53 - 1,233	

Tableau 48.

né aucune mortalité; une telle constatation est assez surprenante. Elle souligne l'extraordinaire résistance des têtards d'*Ilytes*. Les animaux opérés étaient il est vrai, déjà assez grands (4 cm).

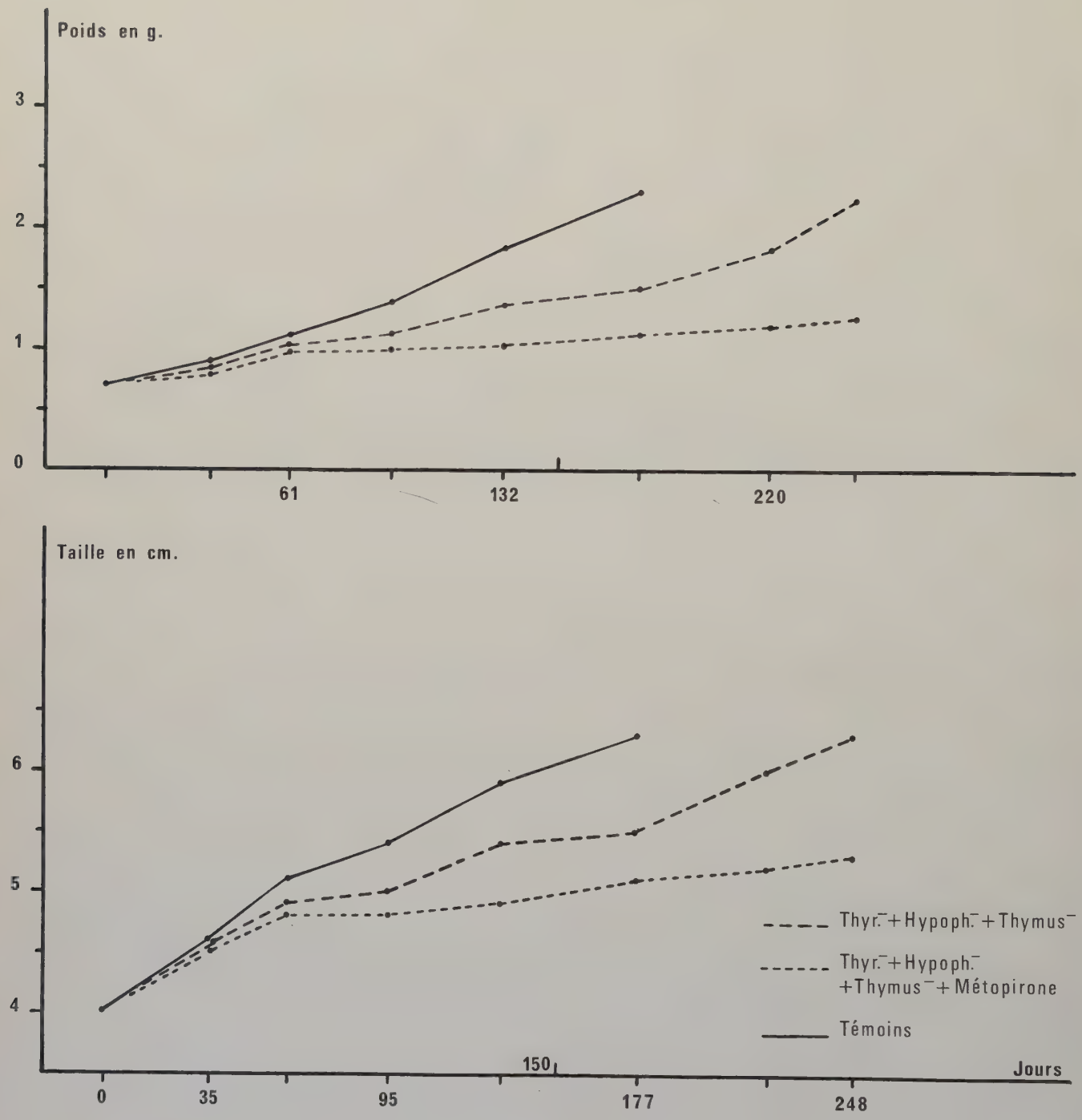
La croissance des opérés des lots 1 et 2 est assez comparable à celle des témoins durant le premier mois de l'expérience. Il convient cependant de noter que les hypophysectomies et le début du traitement par la Métopirone, ont été réalisés avec un retard de 15 jours.

Au-delà du 1er mois, la croissance des opérés est ralentie (Fig. 73). Ce ralentissement est beaucoup plus sensible pour les têtards du 2ème lot. Lorsque les témoins atteignent «le climax», (177ème jour), ils sont nettement plus grands que les opérés traités : différence de 12 mm et 1,180 g. Les opérés non traités (1er lot) sont eux aussi plus petits que les témoins, mais la différence n'excède pas 8 mm et 0,815 g; deux mois et demi après la métamorphose des témoins, ils atteignent une taille et un poids identiques à ceux relevés chez ces derniers lors du «climax». Les têtards du 2ème lot ont encore, à cette époque, un retard important.

L'expérience fut malheureusement arrêtée au mois de juillet 1968 en raison du manque de Métopirone.

Les animaux privés à la fois d'hypophyse, de thymus et de thyroïde, grandissent moins vite que les têtards entiers, mais leur taux de croissance est cependant assez élevé.

La Métopirone, qui chez le têtard entier ne provoque aucune perturbation apparente du


Poids en g.
3
2
1
0
61
132
220
Taille en cm.
6
5
4
Thyr.⁻+Hypoph.⁻+Thymus⁻
Thyr.⁻+Hypoph.⁻
+Thymus⁻+Métopirone
Témoins
150
Jours
0
35
95
177
248

Courbes 18

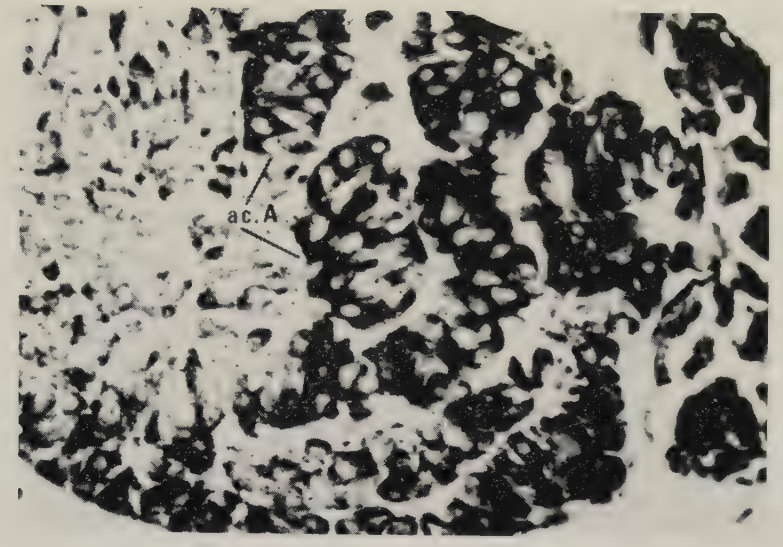


FIG. 72

PARS DISTALIS DE TETARD TRAITE PAR LA METOPIRONE DEPUIS TROS MOIS. x 640.

Hématoxyline au plomb.

Acidophiles A (ac. A) piriformes, disposées en cordons, colorées très intensément en noir. Les noyaux sont très clairs.

FIG. 73

ABLATION DU THYMUS ET BLOCAGE DE L'INTERRENALE.

Têtards photographiés deux mois et trois semaines après le début de l'expérience.

Malgré l'absence d'hypophyse, de thyroïde, de thymus et le blocage de l'interrénale (têtard de gauche), la croissance est néanmoins proche de la normale.

développement, a toutefois, sur les têtards privés de régulations endocrines, une action inhibitrice très nette. Cette action n'est peut-être pas essentiellement dûe au blocage de l'activité interrénalienne, la Métopirone ayant, dans les traitements de longue durée, un effet toxique reconnu (OLIVEREAU - 1965).

Il convient toutefois de signaler que ces têtards ont grandi de 13 mm et 0,600 g en 8 mois.

IV. Conclusions.

Depuis les premiers travaux de GUDERNATSCH - 1912, de très nombreuses expériences ont été entreprises chez les Amphibiens larvaires afin de déterminer le rôle exact du thymus. Thymectomies, injections d'extraits de thymus, nourriture composée de thymus frais, donnent selon les auteurs et les espèces étudiées, des résultats assez contradictoires. Les extraits de thymus, ou l'ingestion de thymus frais retardent la métamorphose (croissance accrue) : GUDERNATSCH - 1912, KAHN - 1916, ROMEIS - 1918, WURMBACH - 1952, ou bien l'accélèrent : FIUME - 1956 et SCHNEIDER - 1956. Ces extraits peuvent également rester sans action : JANES et SEGALOFF - 1938-39. La thymectomie provoque un ralentissement de la croissance et de la morphogenèse : HARMS - 1957. Chez des têtards de la même espèce *(Bufo bufo)* la thymectomie peut être sans effet : ROSSINI et RUGGIERO - 1963, ou au contraire peut hâter la métamorphose : GARAVANI - 1966.

Chez le têtard d'*Ilytes* le thymus n'a apparemment aucune action directe ni sur la croissance ni sur la morphogenèse. Tout au plus peut-on noter une légère différence de taille quand on réalise son ablation sur des animaux déjà privés de thyroïde et d'hypophyse.

L'organe interrénal a, chez le têtard entier, une activité certaine, puisque une substance inhibitrice comme la Métopirone, provoque une hypertrophie de ses propres cellules; cette hypertrophie étant vraisemblablement dûe à une sécrétion accrue d'hormone corticotrope hypophysaire. Toutefois en l'absence des sécrétions interrénaliennes, la morphogenèse et la croissance du têtard d'*Ilytes* restent normales si l'animal conserve intactes ses autres glandes endocrines. Inversement, le têtard dépourvu d'hypophyse, de thyroïde et de thymus, a une croissance très lente lorsque la synthèse des corticostéroïdes est bloquée par la Métopirone.

Deux hypothèses peuvent alors être envisagées :

1°) La Métopirone est toxique et seuls les têtards entiers sont capables de résister à une telle action.

2°) Chez les Amphibiens, HUNTER et JOHNSON - 1960, les stéroïdes interrénaliens règlent en partie le métabolisme des glucides par leur action hyperglycémiante. L'inhibition de la corticostéroïdogenèse associée à l'hypophysectomie prive simultanément le têtard des deux hormones hyperglycémiantes (corticostéroïdes et hormone somatotrope) entraînant ainsi une forte hypoglycémie. Le métabolisme de l'animal est très perturbé et la croissance faible.

De la dernière expérience qui place les animaux dans des conditions extraordinaires, nous ne retiendrons qu'un seul fait : en l'absence de toute activité et de tout contrôle hypophysaire, thyroïdien, thymique et interrénalien, **l'organisme des têtards est encore susceptible de présenter une certaine croissance.**

RESUME ET CONCLUSIONS GENERALES.

De l'étude histologique et des différentes expériences réalisées chez le têtard d'*Alytes* nous pouvons dégager les constatations suivantes.

- La thyroïde du têtard naissant est déjà partiellement différenciée et présente quelques signes d'activité. Au cours de la vie larvaire l'accroissement de cette activité s'effectue par l'augmentation progressive du nombre et du diamètre des follicules. Juste avant la régression caudale, la thyroïde se vide brusquement de toute sa colloïde.

- Les trois lobes hypophysaires sont distincts à la naissance et la différenciation cellulaire plus avancée que chez la plupart des autres Amphibiens larvaires. Au cours du développement 5 types cellulaires peuvent être mis en évidence dans la *pars distalis* : trois catégories d'acidophiles, cellules nombreuses et très colorables à fonction somatotrope et probablement corticotrope; deux catégories de basophiles, notamment des éléments thyréotropes déjà visibles quelques jours après l'éclosion, cellules dont le nombre et la taille ne cessent d'augmenter jusqu'au «climax» et qui sont peut-être responsables de l'évolution morphologique de la *pars distalis* au stade F.

- L'ablation de l'hypophyse, pratiquée à tous les stades, bloque définitivement la morphogenèse au stade atteint lors de l'opération. Elle est sans action sur les animaux dont la régression caudale est amorcée.

Les hypophyséoprives de teinte dorée conservent une vivacité et une résistance normales, leur survie peut être très longue (5 ans). Leur croissance n'est que très légèrement perturbée par rapport à celle des témoins, elle se poursuit lentement et d'une manière continue jusqu'à l'âge de 3 ans, les opérés atteignant alors 7,5 à 8 cm et 4 à 4,5 g environ.

En l'absence de stimulation hypophysaire la thyroïde des têtards a un développement extrêmement réduit, elle peut néanmoins produire 1/10 du taux normal d'hormones thyroïdiennes. Cette quantité est cependant insuffisante pour assurer le développement, même partiel, des ébauches des membres postérieurs.

On peut assurer l'évolution morphogénétique des hypophyséoprives par un traitement à la thyroxine ou à l'hormone thyréotrope de Mammifères, mais en général la mort survient avant que la régression caudale ne soit complète.

Les tissus du têtard sont très sensibles à l'hormone somatotrope et à la prolactine (bovine et ovine). Chez les hypophysectomisés un traitement prolongé est possible en raison de la persistance de l'état larvaire, et on aboutit en un an à un gigantisme spectaculaire : maximum 13 cm et 18 à 20 g.

- Quand on bloque le métabolisme thyroïdien par le thiouracile (l'ablation de la thyroïde étant difficilement réalisable) on observe un développement exagéré des cellules à T.S.H. de l'hypophyse qui entraîne précocement l'évolution morphologique de la *pars distalis*. Parallèlement la thyroïde s'hypertrophie et atteint, en un an, des dimensions considérables. La morphogenèse des animaux ainsi traités est stabilisée au stade B_3 ou C. Leur croissance, légèrement supérieure à la normale, se poursuit au-delà de la métamorphose des témoins, mais en raison de la toxicité du thiouracile, l'hypercroissance n'est pas aussi nette que chez les têtards radiothyroïdectomisés.

La radiothyroïdectomie par ^{131}I (destruction totale de la thyroïde en 3 semaines) assure la disparition des hormones thyroïdiennes d'une manière beaucoup plus rigoureuse que le thiouracile. La morphogenèse est bloquée, la croissance est importante et très rapide. En un an les têtards atteignent leur taille et poids maximums : 9 cm et 8 g. Parmi les différents têtards à vie larvaire persistante, les radiothyréoprives ont le taux de croissance le plus élevé.

- Les animaux privés simultanément d'hypophyse et de thyroïde (^{131}I) ont une croissance subnormale absolument comparable à celle des hypophyséoprives.

- La diencéphalectomie réalisée à tous les stades de la vie larvaire, provoque l'hyperpigmentation des opérés, l'apparition de troubles trophiques et d'un oedème important pendant les premiers mois.

La croissance des animaux est alors inférieure à la normale (déficit alimentaire). Après le cinquième mois les troubles disparaissant peu à peu, la croissance devient plus importante, elle est dans quelques cas supérieure à celle des témoins. La croissance à long terme des diencephaloprives est assez comparable à celle des radiothyréoprives (à un degré plus faible cependant).

La morphogenèse des animaux ainsi privés d'hypothalamus est sensiblement ralentie pendant la pré et la prométamorphose. Ils peuvent cependant atteindre le stade E ou F. La régression caudale ne se produit jamais. Ces opérés ont parfois une survie assez longue qui ne dépasse pas en général 3 ans. En effet lors de l'apparition des membres antérieurs les animaux cessent totalement de s'alimenter. Ils vivent encore quelques mois (allure salamandriforme) et meurent d'inanition.

En l'absence des Noyaux préoptiques de l'hypothalamus le développement des cellules thyréotropes de la *pars distalis* est ralenti. La prolifération et l'hypertrophie de ces cellules qui précèdent normalement le «climax» ne se produisent jamais chez les diencéphaloprives. Les cellules à T.S.H. peuvent néanmoins entraîner la différenciation de la thyroïde et son développement volumétrique normal, mais elles sont incapables de stimuler l'activité des cellules thyroïdiennes qui restent toujours cubiques.

Malgré son aspect hypofonctionnel la thyroïde des têtards privés d'hypothalamus conserve une forte capacité de fixation des iodures et un taux de synthèse des hormones équivalant au tiers du taux normal. Cette quantité s'avère suffisante pour assurer la morphogenèse jusqu'au stade E ou F.

Chez les diencéphaloprives traités par le thiouracile, la réaction des cellules à T.S.H. de la *pars distalis* est beaucoup plus lente que chez les têtards entiers. La thyroïde s'hypertrophie tardi-

vement (le goitre peut devenir très important) mais les épithéliums folliculaires restent plats très longtemps. (presque un an).

– L'ablation combinée du diencéphale et de l'hypophyse provoque, comme la diencéphalectomie, une diminution de l'appétit durant les premiers mois; elle n'entraîne pas la formation d'un oedème. Si l'on fait abstraction du ralentissement initial, la croissance de tels opérés est comparable à celle des hypophyséoprives. Comme chez ces derniers le développement de la thyroïde est réduit.

– L'ablation du thymus est sans effet sur la morphogenèse et la croissance des têtards. Le blocage du fonctionnement de l'interrénale par la Métopirone reste également sans effet.

– Des têtards privés simultanément d'hypophyse, de thyroïde, de thymus et traités par la Métopirone ont une croissance fortement ralentie. Mais les animaux étant placés dans une situation si différente des conditions naturelles il est bien difficile d'attribuer ce ralentissement à l'absence de telle ou telle glande. (La Métopirone en particulier peut avoir une action toxique). On retiendra seulement que l'organisme de ces têtards, peut néanmoins présenter, en l'absence des principales glandes endocrines et du thymus, une certaine croissance.

*

Le têtard d'*Alytes* a un développement embryologique relativement long. A l'éclosion, la différenciation de ses organes est beaucoup plus avancée que chez les têtards naissants appartenant à d'autres espèces d'Amphibiens. La thyroïde présente déjà une organisation rudimentaire et une légère activité permettant, avant même la naissance, l'apparition des bourgeons des membres postérieurs. La morphologie de l'hypophyse avec ses trois lobes distincts est déjà caractéristique. La *pars distalis* présente des éléments chromophiles, principalement des acidophiles. Les Noyaux préoptiques de l'hypothalamus ont eux aussi un fonctionnement précoce.

Hypothalamus, hypophyse et thyroïde forment un complexe neuro-endocrinien aux interrelations plus ou moins étroites, complexe qui permet le développement morphogénétique et contribue à assurer une croissance harmonieuse.

MORPHOGENESE.

Elle est très précocement et très strictement liée aux sécrétions thyroïdiennes. L'absence de thyroxine ou une quantité trop faible, ne permet pas la moindre différenciation des ébauches des membres, contrairement aux têtards d'autres espèces, qui privés d'hypophyse et de thyroïde, présentent néanmoins une évolution relativement importante des pattes postérieures (ALLEN - SMITH).

L'accroissement de taille, la différenciation et l'activité de la thyroïde ne sont possibles que grâce aux sécrétions des cellules thyréotropes de l'hypophyse. En leur absence la thyroïde conserve néanmoins un fonctionnement résiduel. L'hormone thyréostimulante hypophysaire (TSH) a une double fonction, elle stimule la multiplication des cellules thyroïdiennes, elle permet l'activité propre à chacune d'entre elles. En particulier, la régression caudale, étape décisive de la métamorphose du têtard d'*Alytes* ne peut s'effectuer qu'à la suite d'une forte décharge de TSH.

L'hypothalamus, grâce à ses neurosécrétions, favorise la prolifération des cellules à TSH de l'hypophyse et exerce un contrôle important sur leur fonction; par là même, il intervient sur la morphogenèse des têtards. Il n'est pas exclu qu'un principe hypothalamique (TRF) participe activement à l'éla-

boration de la TSH par les cellules thyréotropes de la *pars distalis*. La TSH des diencéphaloprives peut assurer le développement de la thyroïde, elle est incapable de provoquer l'accroissement d'activité cellulaire nécessaire à la régression caudale

Le contrôle hypothalamique de la fonction thyréotrope hypophysaire s'exerce en permanence. Très léger durant la pré et la prométamorphose, il s'avère indispensable lors du «climax».

CROISSANCE.

La fonction somatotrope de l'hypophyse est beaucoup plus indépendante que la fonction thyréotrope, et le mécanisme exact du contrôle endocrine de la croissance est particulier.

Le têtard privé d'hypophyse a une croissance subnormale, cette croissance peut se poursuivre lentement pendant deux ans et demi ou trois ans. Au-delà de cette période, les animaux, qui peuvent vivre encore fort longtemps, ne grandissent plus. Les maximums atteints sont très voisins chez tous les hypophyséoprives ayant une longue survie. L'activité résiduelle de la thyroïde n'est pas responsable de cette croissance, car la radiothyroïdectomie pratiquée chez les hypophyséoprives n'apporte aucune modification sensible.

La thyroïdectomie, et, à un moindre degré, la diencéphalectomie, qui provoquent un déficit d'hormones thyroïdiennes sans perturber la fonction somatotrope de l'hypophyse, entraînent une hypercroissance rapide. Ces têtards deviennent en un temps plus court nettement plus grands et plus gros que les hypophyséoprives, puis leur croissance se stabilise.

Puisque l'organisme du têtard a, d'une part une croissance normale en l'absence de thyroxine et d'hormone somatotrope, et d'autre part une croissance excessive lorsque seule la thyroxine fait défaut, on peut admettre que :

1°) les tissus ont une grande autonomie de croissance.

2°) hormones thyroïdiennes et hormone somatotrope hypophysaire ont des actions opposées, les premières favorisent la différenciation morphogénétique au détriment de la croissance, la seconde stimule cette croissance. Il s'établit en permanence un équilibre entre ces hormones, les têtards évoluent ainsi vers la métamorphose tout en grandissant d'une façon harmonieuse.

L'hypothalamus et l'interrénale n'agissent pas directement sur la croissance des têtards, mais, par leurs actions métaboliques, ils contribuent grandement à rendre cette croissance possible.

Le têtard d'*Alytes*, grâce à son extrême résistance, peut supporter avec succès opérations et traitements les plus divers. Privé de glandes endocrines importantes, telle l'hypophyse, il lui est possible de vivre de nombreuses années.

Ses tissus ont une autonomiede croissance qui peut paraître exceptionnelle. Toutefois, chez les autres Amphibiens larvaires, cette autonomie existe également, comme en témoignent les résultats, obtenus par ALLEN et SMITH. Chez le têtard d'*Alytes*, elle atteint son plus haut point.

Hypothalamus, hypophyse et thyroïde n'en jouent pas moins un rôle coordinateur très important.

BIBLIOGRAPHIE

ABRAMS (R.L.), PARKER (M.L.), BLANCO (S.), REICHLIN (S.) et DAUGHADAY (W.H.) - 1966 - Hypothalamic regulation of growth hormone secretion - *Endocrinology* - 78, 605 - 613.

ADLER (L.) - 1914 - Metamorphosestudien an Batrachier-larven. I : Extierpation endokriner Drüsen - A : Extierpation der Hypophyse. *Arch.Ent. Mech.Org.* 39, 21 - 45.

AKIN (G.C.) - 1966 - Self inhibition of growth in *Rana pipiens* tadpoles. *Physiol. Zool.* 33, 4, 341 - 356.

ALLEN (B.M.) - 1916 - The results of extirpation of the anterior lobe of the hypophysis and of the thyroïd of *Rana pipienslarvae. Science.* 44, 755 - 758.

ALLEN (B.M.) - 1916-17 - Extirpation of the hypophysis and thyroïd glands of *Ranapipiens - Anat. Rec. Proc.* 11, 486.

ALLEN (B.M.) - 1918 - The results of thyroïd removal in *Rana pipiens - JournalExper. Zool.* 24, 499 - 519.

ALLEN (B.M.) - 1925 - The effects of extirpation of the thyroïd and pituitary glands upon the limb development of anurans. *Journal Exper. Zool.* 42, 13 - 30.

ALLEN (B.M.) - 1929 - The influence of the thyroïd and hypophysis gland upon growth and development of Amphibian larvae. *Quart. Rev. Biol.* IV - 3, 325 - 352.

ALLEN (B.M.) - 1938 - The endocrine control of amphibian metamorphosis. *Biol. Rev. Cambridge* - 13, 1 - 19.

ARIMA (S.) - 1966 - Effets de la prolactine de Mammifères sur la croissance et l'excrétion azotée des têtards de *Rachophorus*.(En Japonais - Résumé anglais). *Dobuts. Zasshi. Jap.* 75 - 5, 145-151.

ARVY (L.), FONTAINE (M.) et GABE (M.) - 1956 - Fonction thyroïdienne et complexe hypothalamo - hypophysaire chez la truite. *C.R.Soc. Biol.* 150, 625 - 627.

ASSENMACHER (Y.) - 1957 - Rôle de l'hypothalamus dans les régulations hypophysaires - *La Presse médicale* - 72, 1612 - 1614.

ASSENMACHER (Y.) - 1958 - Recherches sur le contrôle hypothalamique de la fonction gonadotrope préhypophysaire chez le canard. *Arch. Anat. Morph.* 47, 447.

ASSENMACHER (Y.) - 1967 - Physiologie comparée du contrôle hypothalamo-hypophysaire. *Biol. Méd.* 56 - 4, 305 - 317.

ASTWOOD (E.B.), SULLIVAN (J.), BISSELL (A.) et TYSLOWITZ (R.) - 1943 - Action of certain sulfonamides and of thiourea on the function of the thyroïd gland of the rat. *Endocrinology* 32, 210-225.

BAGNARA (J.T.) - 1957 - Hypophysectomy and the tail darkening reaction in *Xenopus* - *Proc. Soc. exper. Biol. Med.* 94 - 3, 572 - 575.

BAGNARA (J.T.) - 1958 - Hypophyseal control of guanophores in anuran larvae - *Journ. Exp. Zool.* 137 - 2, 265 - 283.

BAKER-COHEN (K.F.) - 1961 - The role of the thyroïd in the development of platyfish. *Zoologica* - 46, 181 - 219.

BALL (J.N.) - 1965 - A regenerated pituitary remnant in a hypophysectomized killifish (*Fundulus heterocli - tus*). Further evidence for the cellular source of the teleostean prolactin like hormone. *Gen. Comp. Endoc.* 5 - 2, 181 - 185.

BALL (J.N.) - 1965 - Partial hypophysectomy in the Teleost *Poecilia*. Separate identities of teleostean growth hormone and teleostean prolactin like hormone. *Gen. Comp. Endoc.* 5 - 6, 654 - 661.

BALL (J.N.) et OLIVEREAU (M.) - 1964 - Rôle de la prolactine dans la survie en eau douce de *Poecilia latipinna* hypophysectomisé et arguments en faveur de sa synthèse par les cellules érythrosinophiles eta de l'hypophyse des Téléostéens. *C. R. Acad. Sc.* 259, 1 443 - 1 446.

BARGMANN (W.) - 1966 - Neurosecretion - *Intern. Rev. Cytol.* 19, 183 - 201.

BATES (R.W.), MILKOVIC (S.) et GARRISON (M.M.) - 1964 - Effects of prolactin, growth hormone and ACTH, alone and in combination upon organ weights and adrenal function in normal rats. *Endocrinology* - 74 - 5, 714 - 723.

BATES (R.W.), MILLER (R.A.) et GARRISON (M.M.) - 1962 - Evidence in the hypophysectomized pigeon of a synergism among prolactin, growth hormone, thyroxine and prednisone upon weight of the body digestive tract, kidney and fat stores. *Endocrinology* - 71, 345 - 360.

BAUMANN (E.J.), METZGER (N.) et MARINE (D.) - 1944 - Mode of action of thiourea on the thyroïd gland of rabbits - *Endocrinology*- 34, 44 - 49.

BAYLE (J.D.) et ASSENMACHER (Y.) - 1967 - Le contrôle hypothalamo-hypophysaire de la fonction thy - roïdienne chez les Oiseaux. 4° Conf. Europ. Endocrin. Comp. CARLSBAD - *Gen. comp. En - doc.* - 9, 433.

BELSARE (D.K.) - 1965 - Changes in gonads and the thyroïd gland after hypophysectomy in *Ophicephalus punctatus*. *Journ. Exper. Zool.* - 158 - 1, 1 - 7.

BERMAN (R.), BERN (M.A.), NICOLL (C.S.) et STROHMAN (R.C.) - 1964 - Growth promoting effects of mammalian prolactin and growth hormone in tadpoles of *Rana catesbeiana* - *Jour. exp. Zool.* 156 - 3, 353 - 360.

BOGDANOVE (E.M.) et HALMI (N.S.) - 1953 - Effects of hypothalamic lesions and subsequent propylthiouracil treatment on pituitary structure and function in the rat. *Endocrinology*- 53, 274 - 292.

BOUNHIOL (J.J.) - 1942 - Le déterminisme des métamorphoses chez les amphibiens. Hermann éditeurs - 98 pages.

BOUNHIOL (J.J.), DISCLOS (G.) et DISCLOS (P.) - 1957 - Nouveaux essais de blocage de la métamorphose des Amphibiens par la para-oxy-propiophénone, freinateur de la glande pituitaire. Expérien - ces sur le crapaud accoucheur. *76° Congrès de l'A.F.A.S.* (Périgueux) - Colloque sur les métamorphoses, 15 - 20.

BOUNHIOL (J.J.), DISCLOS (G.) et DISCLOS (P.) - 1959 - Influence de l'hormone somatotrope sur la croissance du crapaud accoucheur. *C. R. Ass. Anatom.* XLVI° Réunion, 118 - 123.

BOUNHIOL (J.J.), DISCLOS (P.) et REMY (Ch.) - 1964 - Influence de la lumière complexe ou sub-monochromatique sur la métamorphose des Amphibiens anoures privés de leur diencéphale avec ou sans réimplantation. *Ann. Endocrin.* 25, 5, 19 - 29.

BOUNHIOL (J.J.) et REMY (Ch.) - 1959 - Etude topographique de l'encéphale et de ses cavités chez le têtard normal et chez le têtard thyroxiné du Crapaud accoucheur. (*Alytes obstetricans* Laur.) *C. R. Ass. Anatom.* XLVI° Réunion, 124 - 133.

BOUNHIOL (J.J.) et REMY (Ch.) - 1962 - Modifications de la cavité crânienne chez les têtards du Crapaud *Alytes obstetricans* à la suite de l'extirpation de parties de l'encéphale. *C.R.Ass. Anatom.* XLVIII° Réunion, 355 - 360.

BOUNHIOL (J.J.) et REMY (Ch.) - 1962 - Nouvelles observations sur le freinage de la morphogenèse chez le Têtard privé de diencéphale. *C. R. Soc. Biol.* - 156, 2 037 - 2 039.

BOUNHIOL (J.J.) et REMY (Ch.) - 1962 - Résistance à l'inanition chez les têtards d'*Alytes obstetricans* et possibilité de métamorphose des inanitiés. *Soc. Linn. Bordeaux* - XCIX - 172 - 176.

CAVALLONI (G.) - 1955-56 - Azione della tiroxina e del metilthiouracile sull'accrescimento ela metamorfosi e sullo sviluppo della tiroide in girini de *Rana dalmatina* - *Ist. veneto Sci. Lett. Arti.* - 114, 197 - 220.

CHADWICK (A.) - 1966 - Prolactin-like activity in the pituitary gland of fishes and amphibians - *Journ. Endoc.* 35, 1, 75 - 81.

CHADWICK (A.), FOLLEY (S.J.) et GEMZELL (C.A.) - 1961 - Lactogenic activity of human pituitary growth hormone. *Lancet* 7196, 241 - 243.

CHAMBERS (H.A.) - 1953 - Toxic effects of thiourea on the liver of the adult male killifish *Fundulus heteroclitus* - *Bingham oceanog. Coll. Bull.* 14, 69 - 93.

CHANG (C.Y.) - 1958 - Hypothalectomy in amphibian embryos. I - Its effects on the development of the pituitary gland. *Sci. Rec. China.* 2 - 9, 297 - 302.

CHAVIN (W.) - 1956 - Thyroid distribution and function in the goldfish *Carassius auratus* L. *Journ. expt. Zool.* 133, 1 - 45.

CLAYTON (B.E.) et WORDEN (J.M.) - 1960 - Growth in the young hypophysectomized guinea-pig. *Journ. Endoc.* 20 - 1, 36 - 47.

COMLINE (R.S.) et EDWARDS (A.V.) - 1965 - The effect of hypophysectomy in the young calf - *Journal. Physiol.* G.B. 179 - 2, 86 - 88.

COPELAND (E.) - 1943 - Cytology of the pituitary gland in the developing and adult *Triturus viridescens*. *Journ. Morphol.* 72, 379 - 409.

D'ANGELO (S.A.) - 1958 - Rôle of the hypothalamus in pituitary thyroid interplay - *Journ. Endocrinol.* 17, 286 - 289.

DAWSON (A.B.) - 1953 - Evidence for the termination of neurosecretory fibers within the *pars intermedia* of the frog *Rana pipiens*. *Anat. Rec.* 115, 63 - 69.

DAWSON (A.B.) - 1957 - Morphological evidence ot a possible functional interrelationship between the median eminence and the *pars distalis* of anuran hypophysis. *Anat. Rec.* 123, 77 - 89.

DELSOL (M.) - 1952 - Action du thiouracile sur les larves de batraciens - Néoténie expérimentale. Rôle de l'hypophyse dans ce phénomène. *Arch. de Biol.* 63, 279 - 392.

DENT (J.N.) - 1959 - A technique for removing thyroid glands from anuran larvae. *Endocrinology* 64 - 2, 314 - 316.

DEUBEN (R.) et MEITES (J.) - 1964 - Stimulation of pituitary growth hormone release by a hypothalamic extract in vitro. *Endocrinology* 74, 408 - 414.

DIERICKX (K.) - 1965 - Regeneration of the neural lobe of the hypophysis after extirpation of the median eminence in *Rana temporaria*. *Acta anat.* Suisse - 60 - 2, 181 - 186.

DIERICKX (K.) et VAN DEN ABEELE (A.) - 1959 - On the relation between the hypothalamus and the anterior pituitary in *Rana temporaria* - *Zeits. Zell. Mik. Anat.* - 51, 78 - 87.

DIERICKX (K.), VAN DEN ABEELE (A.) et RYSENAER (M.) - 1960 - Phénomènes d'activité cyclique dans le système hypothalamo-hypophysaire de *Rana temporaria*. Données nouvelles. *Arch. Anat. Micr. Morph. Exp.* 49, 73 - 88.

DISCLOS (P.) - 1966 - Observations sur l'appareil neurosécrétoire des stades larvaires d'*Alytes obstetricans* intacts ou hypophysectomisés. Dans «*Neurosécrétion*». Springer Verlag - Berlin, 100 - 105.

DOERR - SCHOTT (J.) - 1963 - Etude des différents types de cellules de l'antéhypophyse chez la grenouille rousse *Rana temporaria*. *Gen. Comp. Endoc.* 3 - 2, 695 - 696.

DOERR - SCHOTT (J.) - 1965 - Etude comparative de la cytologie et de l'ultrastructure de l'hypophyse distale de trois espèces d'Amphibiens anoures *Rana temporaria, Bufo vulgaris, Xenopus laevis*. *Gen. comp. endoc.* 5 - 6, 631 - 653.

DOERR - SCHOTT (J.) - 1965 - Hypophyse distale de *Xenopus laevis* D. Etude comparative aux microscopes optique et électronique. *C.R. Acad. Sci.* 260, 283 - 286.

DOERR - SCHOTT (J.) - 1965 - L'hypophyse du crapaud *Bufo vulgaris* Laur. Etude comparative aux microscopes optique et électronique. *C.R. Acad. Sci.* 260, 969 - 972.

DOERR - SCHOTT (J.) - 1965 - Hypophyse distale de *Triturus marmoratus* Latr. - Cytologie et ultrastructure. *C.R. Acad. Sci.* 260, 6208 - 6211.

DOMM (L.V.) et LEROY (P.) - 1955 - A method for fetal hypophysectomy by decapitation in the rat. *Anat. Rec.* 123 - 2, 183 - 199.

DRISCOLL (W.T.) et EAKIN (R.M.) - 1955 - The effects of sucrose on amphibian development with special reference to the pituitary body. *Journ. Exp. Zool.* 129, 149 - 176.

DUPONT (W.) - 1967 - Effets de la surrénalectomie bilatérale sur la cytologie du lobe distal de l'hypophyse de la grenouille verte (*Rana esculenta*) : essai d'identification des cellules responsables de la sécrétion de l'hormone corticotrope. *C.R. Soc. Biol.* 161, 12, 2374 - 2376.

DUPONT (W.) et REY (P.) - 1967 - Essai d'identification des cellules sécrétant l'ACTH dans le lobe distal de l'hypophyse de la Grenouille verte après administration d'une substance corticostatique, la métopirone. *Journ. Physiol.* 59 - 4 bis, 399 - 400.

EMERSON (J.D.) - 1955 - Development of resistance to growth promoting action of anterior pituitary growth hormone. *Amer. Journ. Physiol.* 181 - 2, 390 - 394

ENEMAR (A.), ESSVIK (B.) et KLANG (R.) - 1968 - Growth promoting effects of ovine somatotropin and prolactin in tadpoles of *Rana temporaria*. *Gen. Comp. Endoc.* 11, 328 - 331.

ENEMAR (A.) et VON MECKLENBURG (C.) - 1962 - The growth response of frog tadpoles to pituitary implants from different vertebrates. *Gen. Comp. Endoc.* 2, 273 - 278.

ETKIN (W.) - 1932 - Growth and resorption phenomena in anuran metamorphosis. *Physiol. Zool.* 5, 275 - 300.

ETKIN (W.) - 1941 - On the control of growth and activity of the *pars intermedia* of the pituitary by the hypothalamus in the tadpole. *Journ. Exp. Zool.* 86, 113 - 139.

ETKIN (W.) - 1963 - The metamorphosis activating system of the frog. *Science.* - 139, 3557, 810 - 814.

ETKIN (W.) - 1963 - Maturation of the hypothalamic neurosecretory mechanism by thyroid feedback in the frog. *Life Sciences.* 2, 125 - 128.

ETKIN (W.) - 1965 - The phenomena of amphibian metamorphosis. IV - The development of the median eminence. *Journ. Morphol.* 116 - 3, 371 - 378.

ETKIN (W.) - 1965-1966 - Hypothalamic sensivity to thyroid feedback in the tadpole. *Neuroendocrinology* - 1, 293 - 302.

ETKIN (W.) et GONA (A.G.) - 1967 - Antithyroid action of prolactin in the frog. *Life Sciences* 6, 7, 703 - 707.

ETKIN (W.) et GONA (A.G.) - 1967 - Antagonism between prolactin and thyroid hormone in amphibian development. *Journ. exper. Zool.* 165 - 2, 249 - 258.

ETKIN (W.) et LEHRER (R.) - 1958 - Hormone production by graft pituitaries in the tadpole of *Rana pipiens*. *Anat. Record.* 131 - 3, 548.

ETKIN (W.) et LEHRER (R.) - 1960 - Excess growth in tadpoles after transplantation of the adenophypophysis. *Endocrinology* 67 - 4, 457 - 466.

ETKIN (W.) et ROSENBERG (L.) - 1938 - Infundibular lesion and *pars intermedia* activity in the tadpole. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 39, 332 - 334.

ETKIN (W.) et SUSSMAN (W.) - 1961 - Hypothalamo-pituitary relationship in metamorphosis. *Gen. com. Endoc.* 1, 1, 70-79.

FERGUSON (K.A.) et WALLACE (A.L.) - 1961 - Prolactin activity of human growth hormone. *Nature.* 190-4 776, 632 - 633.

FIUME (L.) - 1956 - Effeti dell'alimentazione sulla metamorfosi del girini di *Rana esculenta* e *Rana temporaria*. *Arch. Zool.* 41 , 317.

FLICKINGER (R.A.) - 1964 - Sequential appearence of monoiodotyrosine, diiodotyrosine and thyroxine in the developing frog embryo. *Gen. comp. Endoc.* - 4, 285 - 289.

FOGLIA (V.G.) - 1940 - Accion de la hipofisis del sapo *Bufo arenarum* Hensel, sobre el buche de la paloma. *Revta. Soc. argent. Biol.* 16, 559 - 562.

FONTAINE (M.) et FONTAINE (Y.A.) - 1962 - Thyrotropic hormone (TSH) in lower Vertebrates. *Gen. comp. Endoc.* supp. 1, 63 - 74.

FONTAINE (M.), LELOUP (J.) et OLIVEREAU (M.) - 1953 - Etude histologique de la glande thyroïde de l'Anguille hypophysectomisée. *C.R. Soc. Biol.* 147, 255 - 257.

FOOTE (C.L.) et FOOTE (F.M.) - 1949 - Changes in the thyroid gland of hamster embryos hypophysectomized by decapitation. *Anat. Rec.* 105, 559 - 560.

FORD (J.J.) et ANDERSON (L.L.) - 1967 - Growth in immature hypophysectomized pigs. *Journ. Endoc.* - 37 - 3, 347 - 348.

FOX (H.) - 1966 - Thyroid growth and its relationship to metamorphosis in *Rana temporaria*. *Journ. Embryol. Exp. Morph.* 16, 487 - 496.

FOX (H.) et TURNER (S.C.) - 1967 - A study of the relationship between the thyroid and larval growth in *Rana temporaria* and *Xenopus laevis*. *Arch. Biol. Belg.* 78, 1, 61 - 90.

FRANZ (J.), HASSELBACH (C.H.) et LIBERT (O.) - 1962 - Studies of the effect of hypothalamic extracts on somatotrophic pituitary function. *Acta Endocrinol.* 41, 336 - 350.

FUGO (N.N.) et WITSCHI (E.) - 1938 - Removal of the hypophyseal primordium in the chick during the second day of incubation. *Acta biologica latvica* - 8, 73 - 79.

GABE (M.) - 1953 - Sur quelques applications de la coloration par la fuchsine-paraldéhyde. *Bull. Microsc. appl.* 3, 153 - 162.

GARAVANI (C.) - 1966 - Ipofisi, tiroide e metamorfosi in larve di *Bufo bufo* timectomizzate e trattate con thiouracile. *Arch. Zool. ital.* 2, 595 - 618.

GASCHE (P.) et DRUEY (J.) - 1946 - Wirksambeit Schilddrüsenhemmender Stoffe auf die *Xenopus* metamorphose. *Experientia.* 2, 26 - 27.

GESCHWIND (I.I.) et LI (C.H.) - 1955 - The tibia-test for growth hormone. Dans «*The hypophyseal growth hormone - Nature and actions*». Mac Graw Hill Book N. York. 28 - 53.

GONA (A.G.) - 1968 - Radioiodine studies on Prolactin action in tadpoles. *Gen. Comp. Endoc.* 11, 278-283.

GORBMAN (A.) - 1950 - Functional and structural changes consequent to high dosages of radioactive iodine. *Journ. Clin. Endoc.* 10, 1177 - 1191.

GORDON (A.S.), GOLDSMITH (E.D.) et CHARIPPER (H.A.) - 1943 - Effect of thiourea on development of the amphibian. *Nature* 154, 504 - 505.

GORDON (A.S.), GOLDSMITH (E.D.) et CHARIPPER (H.A.) - 1945 - The effects of thiourea on amphibian development. *Growth* 9, 19 - 41.

GREEN (J.D.) - 1947 - Vessels and nerves of amphibian hypophysis. *Anat. Rec.* 99, 21 - 53.

GREER (M.A.) - 1951 - Evidence of hypothalamic control of the pituitary release of thyrotrophin. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 77, 1, 603 - 608.

GREER (M.A.) - 1952 - The role of the hypothalamus in the control of thyroid function. *Journ. Clin. Endoc. and Metabol.* - 12, 1259 - 1268.

GUARDABASSI (A.) - 1961 - The hypophysis of *Xenopus laevis* Daudin larvae after removal of the anterior hypothalamus. *Gen. Comp. Endoc.* 1, 348 - 363.

GUARDABASSI (A.) et GROSSO (L.) - 1959 - Il quadro citologico dell'ipofisi di *Bufo bufo* in seguito atrattramento con tiourea e con propionato di testosterone. *Monit. Zool. Ital.* 67, 202 - 221.

GUDERNATSCH (J.F.) - 1912 - Feeding experiments in tadpoles. I. The influence of specific organs given as food on growth and differentiation. A contribution to the knowledge of organs with internal secretion. *Arch. Entuick. Organ.* 33, 457 - 483.

GUDERNATSCH (J.F.) - 1914 - Feeding experiments on tadpoles. II. A further inhibition to the knowledge of organs of internal secretion. *Ann. Journ. Anat.* 15, 431 - 482.

GUILLEMIN (R.), YAMAZAKI (E.), GARD (D.A.), JUTISZ (M.) et SAKIZ (E.) - 1963 - In vitro secretion of thyrotropin (TSH) : Stimulation by a hypothalamic peptide (TRF) *Endocrinology* 73, 564.

HANAOKA (Y.) - 1967 - The effects of posterior hypothalectomy upon the growth and metamorphosis of the tadpole of *Rana pipiens* - *Gen. Comp. Endoc.* 8, 3, 417 - 431.

HANAOKA (Y.) - 1967 - Effect of phenylthiourea upon posterior hypothalectomized tadpoles of *Rana pipiens*. *Gen. Comp. Endoc.* 9 - 1, 24 - 30.

HANDIN (R.), NANDI (J.) et BERN (H.A.) - 1964 - Effect of hypophysectomy on survival and on thyroid and interrenal histology of the cichlid teleost *Tilapia mossambica* - *Journ. exp. Zool.* 157-3, 339 - 343.

HARMS (J.W.) - 1957 - El timo - *Arch. Esp. Morfol.* 13, 47 - 48, 133 - 146.

HARRIS (G.W.) - 1959 - Neuroendocrine control of TSH regulation. Dans «*Symposium on Comparative Endocrinology*». J. Wiley. N. York, 202 - 222.

HARRIS (P.J.) - 1959 - A study of thyroid function in *Fundulus heteroclitus*. *Biol. Bull.* 117, 89 - 99.

HERLANT (M.) - 1964 - The cells of the adenohypophysis and their functional significance. *Intern. Rev. Cytol.* 17, 299 - 382.

HILD (W.) - 1951 - Vergleichende Unterschungen über Neurosekretion im Zwischenhirn von Amphibien und Reptilien. *Z. Anat. Entuickl.* 115, 450 - 469.

HOSKINS (E.R.) et HOSKINS (M.M.) - 1917 - On thyroidectomy in amphibia. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 14, 74 - 75.

HOSKINS (E.R.) et HOSKINS (M.M.) - 1918 - Further experiments with thyroidectomy in amphibia. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 15, 102 - 104.

HOSKINS (E.R.) et HOSKINS (M.M.) - 1919 - Growth and development of Amphibia affected by thyroidectomy. *Journ. exp. Zool.* 29, 1 - 69.

HOSKINS (E.R.) et HOSKINS (M.M.) - 1920 - The interrelation between the thyroid and hypophysis in the growth and development of frog larvae. *Endocrinology* - 4, 1 - 32.

HUGUES (A.M.) et ASTWOOD (E.B.) - 1944 - Inhibition of metamorphosis in tadpoles by thiouracil. *Endocrinology*. 34, 138 - 139.

HUNTER (N.W.) et JOHNSON (C.E.) - 1960 - The effects of hydrocortisone on glycogen storage and phosphorylase activity of Frog liver - *Journal. Cell. Comp. Physiol.* 55, 275 - 280.

IRIKHIMOVICH (A.I.) - 1947 - Development of the pituitary gland in amphibians as affected by extirpation of infundibular region. *C.R. Acad. Sci. U.R.S.S.* 55, 271 - 274.

IWASAWA (H.) - 1956 - Effect of thiourea upon the development of anuran larvae. *Endocrinol. Jap.* 3 - 3, 169 - 175.

IWASAWA (H.) - 1956 - On the monstrosities obtained in amphibian eggs treated with sugar solution. *Sci. Rep. Tohoku. Univ.* 22, 189 - 195.

IWASAWA (H.) - 1961 - Effects of the thyroïdectomy, hypophysectomy and thiourea treatment on the development of gonads in frog larvae. *Jap. Journ. Zool.* 13 - 1, 69 - 77.

IWASAWA (H.) - 1966 - Comparative morphological studies of the thyroid glands in metamorphosing Anuran larvae. *Sci. Rep. Niigata Univ.* Ser. D. 3, 9 - 17.

JACOBSON (D.) et JØRGENSEN (B.) - 1956 - Survival and function of auto and homografts of adenohypophysial tissue in the toad *Bufo bufo* - *Acta physiol. Scand.* 36, 1 - 12.

JANES (R.G.) et SEGALOFF (A.) - 1938 - Growth and metamorphosis of anuran larvae on thymus extracts. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 39, 172 - 174.

JOEL (T.), D'ANGELO (S.A.) et CHARIPPER (H.A.) - 1949 - The effect of thiourea on the thyroid gland of the winter frog. (*Rana pipiens*) with some observations on the testis. *Journ. exp. Zool.* 110, 19 - 31.

JOLY (J.) - 1959 - Données histologiques sur l'adénohypophyse de *Salamandra salamandra taeniata*. *C.R. Acad. Sci.* 249 - 312 - 314.

JØRGENSEN (C.B.) - 1968 - Central nervous control of adenohypophysial functions dans : « *Perspectives in Endocrinology. Hormones in the lives of lower vertebrates* ». Academic Press - Londres - New-York. 469 - 541.

JØRGENSEN (C.B.), LARSEN (L.O.), ROSENKILDE (P.) et WINGSTRAND (K.G.) - 1960 - Effect of extirpation of median eminence on function of *pars distalis* of the hypophysis in the toad *Bufo bufo* L. *Comp. Bioch. Physiol.* 1, 38 - 43.

JOST (A.) - 1951 - La physiologie de l'hypophyse foetale. *Biol. méd.* 40. - 4, 225 - 229.

KAHN (R.H.) - 1916 - Zur Frage der Wirkung von Schildrüse und Thymus auf Froxh-larven. *Pflug. Arch. Ges. Physiol.* 153, 384.

KAPA (E.) - 1963 - Histological and histochemical analysis of the thymus in tailless amphibians. *Acta morphol. Acad. Sci. Hung.* 12 - 1, 1 - 8.

KAYE (N.W.) - 1961 - Interrelation ships of the thyroid and pituitary in embryonic and premetamorphic stages of the frog. *Gen. Comp. Endoc.* 1, 1 - 19.

KERR (T.) - 1965 - Histology of the distal lobe of the pituitary of *Xenopus laevis* Daudin. *Gen comp. Endoc.* 5, - 2, 232 - 240.

KERR (T.) - 1966 - The development of the pituitary in *Xenopus laevis* Daudin. *Gen. Comp. Endoc.* 6-3, 303 - 311.

KOLLROS (J.J.) - 1961 - Mechanisms of amphibian metamorphosis. *Amer. Zool.* 1 - 1, 107 - 114.

KOLLROS (J.J.) - 1963 - Immersion as a method of thyroxine administration in amphibian metamorphosis studies. *Developt. Biol.* 7, 1 - 10.

KOSCIELSKI (B.) - 1956 - Histological change in the thyroid and pituitary glands of the newt *Triturus vulgaris* L. under influence of prolonged action of methylthiouracil. *Zool. Polon.* 7, 193 - 213.

LA ROCHE (G.), JOHNSON (C.L.) et WOODALL (A.N.) - 1965 - Thyroid function in the Rainbow Trout *(Salmo gairdneri* Rich) 1 - Biochemical and Histological evidence of radiothyroïdectomy. *Gen. comp. Endoc.* 5, 145 - 159.

LEBLOND (C.P.) et NOBLE (G.K.) - 1937 - Prolactin like reaction producted by hypophysis of various vertebrates. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 36, 517 - 518.

LEGAIT (E.) - 1963 - Cytophysiologie du lobe intermédiaire de l'hypophyse des Mammifères. Dans «*Cytologie de l'adénohypophyse*». C.N.R.S. - 215 - 230.

LEGAIT (E.) et LEGAIT (H.) - 1957 - Les voies extra hypophysaires des noyaux neurosécrétoires hypothalamiques chez les batraciens et les reptiles. *Acta anat.* (Basel). 30, 429 - 433.

LEGAIT (H.) - 1962 - Recherches histophysiologiques sur la *pars intermedia* de l'hypophyse des Batraciens. *C.R. Soc. Biol.* 156 - 1, 130 - 132.

LEVER (J.) et VLIJM (L.) - 1955 - A comparaison of the sensivity of some methods for determining the activity of thyroid gland. *Acta endocrinol.* 18, 219.

LI (Ch. H.), SIMPSON (M.E.) et EVANS (H.M.) - 1949 - The growth of hypophysectomized female rats following chronic treatment with pure pituitary growth hormone. *Growth* - 13, 356, 171 - 174.

LICHT (P.) et HOYER (H.) - 1968 - Somatotrophic effects of exogenous prolactin and growth hormone in juvenile Lizards *(Lacerta S. sicula)* - *Gen. comp. Endoc.* 11, 338 - 346.

LICHT (P.) et JONES (R.E.) - 1967 - Effects of exogenous prolactin on reproduction and growth in adult males of the lizard *Anolis carolinensis. Gen. Comp. Endoc.* 8 - 2, 228 - 244.

LIVERSAGE (R.A.) - 1967 - Hypophysectomy and forelimbs regeneration in *Ambystoma opacum* larvae. *Journ. exp. Zobl.* 165 - 1, 57 - 69.

LYNN (W.G.) - 1948 - The effect of thiourea and phenylthiourea upon the development of *Eleutherodactylus recordii. Biol. Bull.* 94, 1 - 15.

LYNN (W.G.) et WACHOWSKI (H.F) - 1951 - The thyroid gland and its function in cold-blooded vertebrates. *Quart. Rev. Biol.* 26, 123 - 168.

MAC CONAILL (M.A.) - 1947 - Staining of the central nervous system with lead hematoxylin. *Journ. Anat.* 81, 371 - 372.

MAC GARRY (E.E.) et BECK (J.C.) - 1962 - Some metabolic effects of ovine prolactin in man. *Lancet* 7262, 915 - 916.

MACKENZIE (C.G.) et MACKENZIE (J.B.) - 1943 - Effect of sulfonamides and thioureas on the thyroid gland and basal metabolism. *Endocrinology* 32, 185 - 209.

MAGNIN (E.) - 1959-1960 - Anatomie du têtard d'*Alytes obstetricans* - *Actes Soc. Linn.* Bordeaux XCVIII. 33 - 79.

MATTY (A.J.) - 1966 - Endocrine glands in lower vertebrates - *Intern. Rev. Gen. Exp. Zool.* 2, 43 - 138.

MAYEROVNA (Z.) - 1922 - La glande thyroïde des Amphibiens au moment de la métamorphose. *C.R. Soc. Biol.* 87, 1175 - 1176.

MAZZI (V.) - 1958 - Effeti di lesioni alla eminenza mediale sul sistema ipotalamo-ipofisario adenoipofisi, tiroide e testicolo del Tritone crestato. *Z. Zellforsch.* 48, 332 - 348.

MAZZI (V.) et GUARDABASSI (A.) - 1957 - Effeti del saccarosio sul fenomeni neurosecretori e sull'ipofisi di girini di rospo *(Bufo bufo* L.). *Arch. ital. Anat. Embriol.* 62, 172 - 196.

MAZZI (V.) et GUARDABASSI (A.) - 1959 - Riposta al thiouracile del sistema ipotalamo-ipofisario dell' ipofisi e della tiroide di larve di *Bufo bufo* normali e con adenoipofisi isolata dai rapporti con l'ipotalamo (larve albine da zuchero). *Arch. ital. Anat. Embriol.* 64, 444 - 462.

MAZZI (V.) et PEYROT (A.) - 1960 - Effeti differenziali di lesioni ipotalamiche croniche sulla tiroide e sul testicolo di *Triturus cristatus carnifex* Laur., trattati con tiourea. *Arch. ital. Anat. Embriol.* 65, 295 - 320.

MAZZI (V.) et PEYROT (A.) - 1962 - 1963 - Osservazioni preliminari sulle attitudini funsionale di autotrapianti eterotropici ipofisari nel tritone crestato. *Monit. Zool. ital.* 70, 71, 124 - 130.

MAZZI (V.), PEYROT (A.), ANZALONE (M.R.) et TOSCANO (C.) - 1966 - L'histophysiologie de l'adénohypophyse du Triton crêté. *(Triturus cristatus carnifex* Laur.). *Zeit. Zellforsch. mikr. Anat.* 72 - 4, 597 - 617.

MAZZI (V.), VELLANO (C.), FERRERI (E.) et BICIOTTI (M.) - 1967 - Effects of prolactin on the thyroïd gland of the newt *Triturus cristatus carnifex* Laur. 4° Conf. Europ. d'Endoc. Comp. CARLSBAD. *Gen. Comp. Endoc.* 9, 473.

MEYNIEL (G.), BLANQUET (P.), BERGER (J.A.), CROIZET (C.M.) et GAILLARD (G.) - 1965 - Séparation des composés iodés minéraux et organiques de la glande thyroïde sur résine échangeuse d'anions Dowex 1 X 2. *Bull. Soc. Chim. Biol.* 47 - 1, 99 - 106.

MIXNER (J.P.), REINEKE (E.P.) et TURNER (C.W.) - 1944 - Effect of thiouracil and thiourea on the thyroïd gland of the chick. *Endocrinology,* 34, 168 - 174.

MULLER (E.E.), SAWANO (S.) et SCHALLY (A.V.) - 1967 - Growth hormone-releasing activity in the hypothalamus of animals of different species. *Gen. Comp. Endoc.* 9, 349 - 352.

NICOLL (C.S.) et BERN (H.A.) - 1965 - Pigeon crop stimulating activity (prolactin) in the adenohypophysis of lungfish and tetrapods. *Endocrinology* - 76, 156 - 160.

NICOLL (C.S.) et BERN (H.A.) - 1968 - Further analysis of the occurence of Pigeon crop sac. Stimulating activity (Prolactin) in the Vertebrate adenohypophysis. *Gen. Comp. Endoc.* 11, 5-20.

NONAKA (T.) et SATO (S.) - 1957 - Experimental transplantation of the adenohypophysis primordium into the anuran embryo. *Folia Anat. Jap.* 30, 107 - 115.

NORRIS (D.O.) et GORBMAN (A.) - 1965 - Radiothyroïdectomy of larval steelhead trout. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.* 119 - 4, 1205 - 1207.

OLIVEREAU (M.) - 1957 - Radiothyroïdectomie chez l'anguille *Anguilla anguilla. Arch. Anat. Micr. Morph. Exp.* 46, 39 - 60.

OLIVEREAU (M.) - 1963 - Effets de la radiothyroïdectomie sur l'hypophyse de l'anguille. Discussion sur la *pars distalis* des téléostéens. *Gen. Comp. Endoc.* 3, 312 - 332.

OLIVEREAU (M.) - 1964 - L'hématoxyline au plomb permet-elle l'identification des cellules corticotropes de l'hypophyse des téléostéens ? *Zeit. für Zellforsch.* 63, 496 - 505.

OLIVEREAU (M.) - 1965 - Action de la Métopirone chez l'Anguille normale et hypophysectomisée, en particulier sur le système hypophyso-cortisosurrénalien. *Gen. Comp. Endoc.* 5, 109 - 128.

OLIVEREAU (M.) - 1966 - Action de la prolactine chez l'anguille intacte et hypophysectomisée. I. Système hypophyso-thyroïdien et pigmentation. *Gen. Comp. Endoc.* 6 - 2, 130 - 143.

PASTEELS (J.L.) - 1957 - Recherches expérimentales sur le rôle de l'hypothalamus dans la différenciation cytologique de l'hypophyse chez *Pleurodeles Waltlii*. *Arch. Biol.* 68 - 1 ; 65 - 112.

PASTEELS (J.L.) - 1960 - Etude expérimentale des différentes catégories d'éléments chromophiles de l'hypophyse adulte de *Pleurodeles Waltlii*, de leur fonction et de leur contrôle par l'hypothalamus. *Arch. Biol.* 74 - 4, 409 - 471.

PICKFORD (G.E.) - 1953 - A study of the hypophysectomized male killifish *Fundulus heteroclitus*. *Bull. Bingh. Ocean. coll.* - 14, 5 - 41.

PICKFORD (G.) et ATZ (J.W.) - 1957 - The physiology of the pituitary gland of fishes. NEW-YORK. Zoological Society.

PICKFORD (G.E.), ROBERTSON (E.E.) et SAWYER (W.H.) - 1965 - Hypophysectomy, replacment therapy and the tolerance of the euryhaline killifish *Fundulus heteroclitus* to hypotonic media. *Gen. Comp. Endoc.* 5, 160 - 180.

PONSE (K.) - 1951 - L'histophysiologie thyroïdienne. *Annales Endoc.* 12 - 3, 266 - 316.

POURBAGHER (N.) - 1968 - Action de divers parasites intestinaux sur l'effet de groupe chez les têtards. *C.R. Acad. Sci.* 267, 1766 - 1767.

QUATTRINI (D.) - 1960 - Osservazioni sulla struttura della adenoipofisi del surrene e delle gonadi in girini de *Rana esculenta* trattati con dosi massive di estradiolo e di Δ 1,2. idrocortisone. *Arch. ital. Anat. Embriol.* 65, 1 - 92.

RANDALL (R.V.), LORENZ (N.) et ALBERT (A.) - 1951 - The effect of hypophysectomy on the uptake of radio-active iodine by the thyroid of the rat. *Endocrinology.* 48, 327 - 333.

RAPOLA (J.), HEINONEN (E.L.), HELPINEN (A.) et HENRIQUES (U.) - 1965 - Metamorphosis and neurosecretion of *Xenopus laevis*. Neurosecretory activity of preoptic nuclei during and after prolonged thiourea treatment. *Acta. endoc. Danem.* 49 - 2, 305 - 311.

REBEL (A.) et MARESCAUX (I.) - 1960 - Localisation de la fonction thyréostimulante de la glande pituitaire : modifications cytologiques de la *pars distalis* chez *Rana temporaria* au cours de la métamorphose. *C.R. Soc. Biol.* 154, 190 - 192.

REICHLIN (S.) - 1964 - Function of the hypothalamus in regulation of pituitary-thyroid activity. *Ciba. Found Stud. Gr.* 18, 17 - 34.

REMY (Ch.) - 1959 - Aperçu de l'anatomie microscopique du système nerveux du têtard du Crapaud accoucheur. (*Alytes obstetricans*. Laur.). *Actes Soc. Linn.* Bordeaux 98, 83 - 90.

REMY (Ch.) - 1962 - L'ablation du diencéphale empêche la métamorphose chez le têtard du Crapaud accoucheur *(Alytes obstetricans.* Laur.). *C.R. Acad. Sci.* 254, 567 - 568.

REMY (Ch.) - 1964 - Effets de l'ablation du complexe pituitaire chez le têtard du Crapaud accoucheur *Alytes Obstetricans* Laur. *C.R. Acad. Sci.* 258, 2912 - 2915.

REMY (Ch.) - 1964 - L'hormone somatotrope provoque le gigantisme chez le têtard d'*Alytes obstetricans* hypophysectomisé. *C.R. Acad. Sci.* 259, 1233 - 1236.

REMY (Ch.) - 1966 - Influence de l'hypophysectomie précoce combinée ou non avec un traitement par le thiouracile sur la thyroïde du têtard du Crapaud accoucheur. *C.R. Ass. Anat.* 51° Réunion, 871 - 877.

REMY (Ch.) - 1969 - Etude cytologique du lobe distal de l'hypophyse du têtard d'*Alytes obstetricans* Laur. au cours du développement larvaire. *Annales Endoc.* (Sous presse).

REMY (Ch.)- 1969 - Croissance des têtards d'*Alytes obstetricans* Laur. radiothyroïdectomisés et privés ou non d'hypophyse. *C.R. Soc. Biol.* (Sous presse).

REMY (Ch.) et BOUNHIOL (J.J.) - 1961 - Essais pour supprimer les cavités encéphaliques chez la larve du Crapaud accoucheur *(Alytes obstetricans* Laur.) *C.R. Ass. Anat.* 47° Réunion, 677-680.

REMY (Ch.) et BOUNHIOL (J.J.) - 1962 - Quelques résultats de l'ablation du télencéphale chez le têtard d'*Alytes obstetricans* Laur. *Journ. Physiol.* 54 - 2, 404 - 405.

REMY (Ch.) et BOUNHIOL (J.J.) - 1965 - Croissance exagérée des têtards du Crapaud accoucheur entiers ou privés de leur hypophyse et subissant un traitement par la prolactine. *C.R. Soc. Biol.* 159 - 7, 1532 - 1535.

REMY (Ch.) et BOUNHIOL (J.J.) - 1966 - Gigantisme expérimental obtenu par intervention chirurgicale et traitements hormonaux chez le têtard du Crapaud accoucheur. *Annales Endoc.* 27 - 3 bis, 377 - 382.

REMY (Ch.) et BOUNHIOL (J.J.) - 1967 - Activité thyroïdienne et croissance des têtards d'*Alytes obstetricans* privés de Diencéphale ou du complexe hypothalamo-hypophysaire et traités ou non par le thiouracile. 4° Conf. Euro. Endocrin. Comp. CARLSBAD. *Gen. Comp. Endoc.* 9, 519.

REMY (Ch.) et CROIZET (M.) - 1967 - Métabolisme thyroïdien des têtards d'*Alytes obstetricans* hypophysectomisés. *Journ. Physiol.* 53 - 1 bis, 286.

REYREL (F.) - 1967 - Observations histologiques sur quelques aspects du développement des glandes endocrines et de la métamorphose chez l'Amphibien anoure *Pelobatescultripes* - Thèse 3° Cycle n° 574 - TOULOUSE.

REYREL (F.) - 1967 - Etude cytologique de l'hypophyse et de la thyroïde au cours du développement de *Pelobates cultripes,* Batracien anoure. 4° Conf. Euro. Endocrin. Comp. CARLSBAD. *Gen. Comp. Endoc.* 9, 486.

RICHARDS (C.M.) - 1958 - The inhibition of growth in crowded *Rana pipiens* tadpoles. *Physiol. Zool.* 31, 138 - 151.

RICHTER (C.P.) et CLISBY (K.H.) - 1941 - Graying of hair producted by ingestion of phenylthiocarbamide. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 48, 684 - 687.

RICHTER (C.P.) et CLISBY (K.H.) - 1942 - Toxic effects ot bitter tasting phenylthiocarbamide. *Arch. Path.* 33, 46 - 57.

RIDDLE (O.) - 1963 - Prolactin in vertebrate function and organisation. *Journ. nation. Cancer Inst.* 31 - 5, 1039 - 1110.

RIESFELD (R.A.), TONG (G.L.), RICKES (E.L.), BRING (N.G.) et STEELMAN (S.L.) - 1961 - Purification and characterization of sheep prolactin. *Journ. amer. Chem. Soc.* 83, 3717 - 3719.

ROCHE (J.), MICHEL (R.), JOUAN (P.) et CORMIER (M) - 1959 - Effets de la 2 - méthyl - 1, 2 bis (3 - pyridil) - 1 propanone (SU 4885) sur la sécrétion in vitro des corticostéroïdes par la surrénale du rat. *C.R. Soc. Biol.* 153, 1905 - 1908.

ROMEIS (B.) - 1918 - Die Beeinflussung von wachstum und Entwicklung durch Fett, Lipoid und Eiweissstoffe, sowie eiweissfreie Extrakte der Schildrüse und des Thymus. *Zeit. ges. exp. Med.* 6, 101.

ROSENKILDE (P.) - 1964 - Regulation of thyroid function in the toad *Bufo bufo*. *Gen. Comp. Endoc.* 4, 74 - 81.

ROSENKILDE (P.) - 1967 - Relative distribution of iodinated products in thyroid digests from the toad *Bufo bufo*. 4° Conf. Euro. Endocrin. Comp. CARLSBAD. - *Gen. Comp. Endoc.* 9, 488.

ROSSINI (M.C.) et RUGGIERO (M.) - 1963 - Contributo allo studio della funzione del timo durante la metamorfosi degli Anfibi anuri. III - Il comportamento dell'ipofisi e della tiroide nelli larve di *Bufo bufo* timectomizzate. *Arch. Zool. Ital.* 48, 255 - 286.

SATHYANESAN (A.G.) - 1965 - Regeneration and unusual extensive growth of the neurohypophysis and neurosecretory axons in the partly or completly hypophysectomized goldfish. *Experientia.* 21-7, 398.

SAXEN (L.), SAXEN (E.), TOIVONEN (S.) et SALIMAKI (K.) - 1957 - The anterior pituitary and the thyroid function during normal and abnormal development of the frog. *Ann. Zool. Soc. Zool. bot. fenn. Vanamo.* 18, 4, 1 - 44.

SAXEN (L.), SAXEN (E.), TOIVONEN (S.) et SALIMAKI (K.) - 1957 - Quantitative investigation of the anterior pituitary - thyroid mechanism during frog metamorphosis. *Endocrinology* 61, 35 - 44.

SCHALLY (A.V.), STEELMAN (S.L.) et BOWERS (C.Y.) - 1965 - Effect of hypothalamic extracts on release of growth hormone in vitro. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 119, 208 - 212.

SCHARRER (E.) et SCHARRER (B.) - 1954 - Neurosekretion dans «*Hanbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*». - Springer - BERLIN. Vol. III, Pt. 5, 953 - 1066.

SCHARRER (E.) et SCHARRER (B.) - 1963 - Neuroendocrinology - Columbia University Press. NEW-YORK. 289 p.

SCHNEIDER (L.) - 1956 - Herstellung fraktionierter Thymusextrakte und ihre Prüfung in Kaulquappenversuch. *Wilh. Roux Entw. Mech. Org.* 149, 644.

SCHOOLEY (J.P.), RIDDLE (O.) et BATES (R.W.) - 1941 - Replacment therapy in hypophysectomized juvenile pigeons. *Amer. Journ. Anat.* 69, 123 - 154.

SCHREIBER (V.) - 1964 - La régulation hypothalamique de l'hormone thyréotrope antéhypophysaire. *Annales Endoc.* 25 - 4, 385 - 400.

SCHREIBER (V.), ECKERTOVA (A.), FRANC (Z.), RYBAK (M.), GREGOROVA (I.), KMENTOVA (V.) et JIRGL(V.) - 1963 - Purification of the thyrotrophin-releasing factor (TRF) - *Physiol. Bohem.* 12, 1.

SHELLABARGER (C.Y.) et BROWN (J.R.) - 1959 - The biosynthesis of thyroxine and 3 : 5 - 3'- triodothyronine in larval and adult toads. *Journ. Endoc.* 18, 98 - 101.

SKOWERSKA (M.) - 1965 - The effect of a goitrogen on the microscopic picture of the thyroid gland of the toad *Bufo bufo* L. tadpoles. *Zool. Polon.* 14 - 3 - 4, 213 - 245.

SMITH (P.E.) - 1916 - The effect of hypophysectomy upon the subsequent growth and development of the frog. *(Rana boylei) - Am. Asso. Anat. Abst.*, 94.

SMITH (P.E.) - 1916 - The effect of hypophysectomy in the early embryo upon the growth and development of the frog. *Anat. Rec.* 11, 57 - 64.

SMITH (P.E.) - 1920 - The pigmentary, growth and endocrine disturbance induced in the anuran tadpole by the early ablation of the *pars buccalis* of the hypophysis. *Amer. Anat. Memoirs.* 11, 1 - 112.

SMITH (P.E.) et SMITH (I.P.) - 1922 - Effect of intraperitoneal injection of fresh anterior lobe substance in hypophysectomized tadpoles. *Anat. Rec.* 23 - 38 - 39.

SMITH (P.E.) et SMITH (I.P.) - 1922 - The repair and activation of the thyroid in the hypophysectomized tadpole by the parenteral administration of fresh anterior lobe of the bovine hypophysis. *Journ. Med. Res.* 43, 267 - 283.

SOLOMON (J.) et GREEP (R.O.) - 1959 - The growth hormone content of several vertebrate pituitaries. *Endocrinology.* 65 - 334 - 336.

SPAUL (E.A.) - 1928 - Comparative studies of accelerated amphibian metamorphosis. *Brit. Journ. Exp. Biol.* 5, 212 - 232.

SREBRO (Z.) - 1961 - The influence of brain injuries on the development of *Xenopus laevis*. *Folia Biol.* (VARSOVIE) - 9, 119 - 129.

SREBRO (Z.) - 1962 - Neurosecretory activity in the brain of adult *Xenopus laevis* and during metamorphosis. *Folia Biol.* (VARSOVIE) - 10, 93 - 111.

STEINMETZ (C.H.) - 1952 - Thyroid function as related to the growth of tadpoles before metamorphosis. *Endocrinology.* 51, 154 - 156.

STEINMETZ (C.H.) - 1954 - Some effects of thyroxine and antithyroid compounds on tadpoles and their relation to hormonal control of growth. *Physiol. Zool.* 27, 28 - 40.

THOMAS (S.A.) - 1947 - Effects of some thyroid inhibitors upon the development of *Rana pipiens* tadpoles. *Anat. Rec.* 99, 663.

UYEMATSU (T.) - 1940 - Experimentelle Untersuchungen über die Entwicklung der Hypophyse bei Anuren. *Okajimas Folia Anat. Jap.* 19, 391 - 457.

VAN DONGEN (W.J.), JØRGENSEN (C.B.), LARSEN (L.O.), ROSENKILDE (P.), LOFTS (B.) et VAN OORDT (P.G.W.) - 1966 - Function and cytology of the normal and autotransplanted *pars distalis* of the hypophysis in the toad *Bufo bufo* L. *Gen. Comp. Endoc.* 6 - 3, 491 - 518.

VAN KEMENADE (J.A.) et VAN DONGEN (W.J.) - 1967 - The corticotropic cells in the common frog *Rana temporaria*. 4° Conf. Euro. Endoc. Comp. CARLSBAD. *Gen. Comp. Endoc.* 9, 512.

VAN OORDT (P.G.W.) - 1963 - Cell types in the *pars distalis* of the Amphibian pituitary. dans : «*Cytologie de l'adénohypophyse*». C.N.R.S. Paris - 128, 301 - 313.

VAN OORDT (P.G.W.) - 1965 - Nomenclature of the hormone producing cells in the adenohypophysis - A report of the international committee for nomenclature of the adenohypophysis. *Gen. Comp. Endoc.* 5 - 1, 131 - 134.

VAN OORDT (P.G.W.) - 1966 - Changes in the pituitary of the common toad *Bufo bufo* during metamorphosis and the identification of the thyrotropic cells. *Zeit. Zellforsch. mikr. Anat.* 75 - 1, 47 - 56.

VAN OORDT (P.G.W.) - 1968 - The analysis and identification of the hormone producing cells of the Adenohypophysis dans : «*Perpectives in Endocrinology. Hormones in the lives of lower vertebrates*». Academic Press - Londres - New-York. 405 - 467.

VAN OORDT (P.G.W.), VAN DONGEN (W.J.) et LOFTS (B.) - 1968 - Seasonal changes in endocrine organs of the male common Frog *Rana temporaria*. I . The *pars distalis* of the Adenohypophysis. *Zeit für Zellforsch.* 88, 549 - 559.

VISSCHER (de) (M.) et BECKERS (C.) - 1964 - Thyroïde, hypophyse et hypothalamus - Aperçu physio-pathologique - *Annales Endoc.* 25 - 6 bis, 689 - 698.

VIVIEN (J.) - 1941 - Contribution à l'étude de la physiologie hypophysaire dans ses relations avec l'appareil génital, la thyroïde et les corps interrénaux chez les poissons Sélaciens et Téléostéens. *Bull. Biol. Fr. Belg.* 75, 257 - 309.

VOITKEVICH (A.A.) - 1962 - Neurosecretory control of the amphibian metamorphosis. *Gen. Comp. Endoc. Supp.* 1, 133 - 147.

VOITKEVICH (A.A.) - 1963 - Pecularities of the amphibian hypothalamo-hypophyseal neurosecretory system in relation to different rates of metamorphosis, with special reference to acidophil genesis in the adenohypophysis. *Gen. Comp. Endoc.* 3 - 4, 452 - 457.

VOITKEVICH (A.A.) - 1963 - On the relation of neurosecretion to growth and cell differenciation in the amphibian adenohypophysis. *Gen. Comp. Endoc.* 3 - 5, 554 - 567.

WEISS (P.) - 1941 - Melanin formation by deplanted fragments of thalamus in amphibian larvae. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 48, 343 - 346.

WEST (L.B.) - 1960 - The nature of growth inhibitory material from crowded *Rana pipiens* tadpoles. *Physiol. Zool.* 33, 232 - 239.

WILSON (L.O.), WEINBERG (J.A.) et BERN (H.A.) - 1957 - The hypothalamic neurosecretory system of the tree frog *Hyla regilla*. *Journ. Comp. Neurol.* 107, 253 - 272.

WOLFF (E.) et STOLL (R.) - 1937 - Le rôle de l'hypophyse dans le développement embryonnaire du poulet d'après l'étude des cyclocéphales expérimentaux. *C.R. Soc. Biol.* 126, 1215.

WRIGHT (M.R.) et PLUMB (M.E.) - 1960 - Regeneration in hypophysectomized anuran tadpoles. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 103 - 4, 672 - 674.

WURMBACH (H.) - 1952 - Stenerung von Wachstum und Formbildung durch wirkstoffe. I. Emfuhrung in eine Versuchsreihe. *Wilh. Roux' Arch. Entw. Mech. Org.* 145, 693.

ZUBER-VOGELI (M.) - 1953 - L'histophysiologie de l'hypophyse de *Bufo vulgaris* Laur. *Arch. Anat. Histol. Embryol.* 35, 77 - 180.

ZUBER-VOGELI (M.) - 1966 - Les variations cytologiques de l'hypophyse distale du mâle de *Nectophrynoides occidentalis* au cours du cycle annuel. *Gen. Comp. Endoc.* 7, 492 - 499.

ZUBER-VOGELI (M.) et HERLANT (M.) - 1964 - Etude cytologique des formes cellulaires présentes dans l'antéhypophyse de *Nectophrynoides occidentalis*. *C.R. Acad. Sci.* 258, 3367 - 3369.

Vu et approuvé
BORDEAUX, le
Le Doyen de la Faculté des Sciences,
J. VALADE

Président du Conseil Transitoire de Gestion